

Alteraciones lipoproteicas en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis

M. Lorenzo, P. Betancor**, N. Vega*, M. C. Guindeo, J A. Aguilar, J M. de la Torre, A. Morales* y J C. Rodríguez Pérez*

Servicio de Análisis Clínicos y *Nefrología del Hospital Ntra. Sra. del Pino, de Las Palmas de Gran Canaria. ** Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis presentan frecuentemente alteraciones lipoproteicas. Con el fin de valorar dichas alteraciones se han determinado una serie de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en 52 pacientes en hemodiálisis (28 hombres y 24 mujeres). Las muestras de sangre se obtuvieron en el día correspondiente a la segunda diálisis de la semana, tras un ayuno nocturno de 12 horas, e inmediatamente antes del inicio de la sesión. La separación de las fracciones lipoproteicas se realizó mediante ultracentrifugación sin ajuste de densidad, y posterior precipitación de LDL con PEG-20.000. Los resultados se comparan con respecto a un grupo control constituido por 52 personas sanas de edad y sexo comparables. Los pacientes estudiados presentaron con respecto al control un aumento significativo de triglicéridos, un enriquecimiento en triglicéridos en las fracciones VLDL y LDL + HDL, un aumento del colesterol-VLDL y del cociente CT/HDL, así como un descenso significativo de colesterol-HDL, Apo AI y Apo AI/Apo B. Veintinueve de los 52 pacientes (55,8%) presentaban valores normales de colesterol y triglicéridos (< 220 mg/dL y < 170 mg/dL respectivamente). Dichos pacientes se compararon con los pacientes hiperlipémicos y con el grupo control, encontrando que el enriquecimiento en triglicéridos en la fracción LDL + HDL, así como el descenso de colesterol-HDL y de Apo AI se producían tanto en los pacientes normolipémicos como en los pacientes hiperlipémicos. Se concluye que los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis presentan alteraciones lipoproteicas incluso con niveles normales de colesterol y triglicéridos.

Palabras clave: **Insuficiencia Renal Crónica. Hemodiálisis. Lípidos. Apolipoproteínas**

Este trabajo es parte de la tesis doctoral de la Dra. Mercedes Lorenzo, presentada en la ULPGC en mayo de 1996.

Correspondencia: Dra. M. Lorenzo.
Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Ntra. Sra. del Pino.
C/ Angel Guimerá, 91.
35005 Las Palmas de Gran Canaria.

LIPOPROTEIN ABNORMALITIES IN PATIENTS ON LONG TERM HEMODIALYSIS

SUMMARY

Patients with chronic renal failure on long term hemodialysis have lipid abnormalities. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins were determined in 52 patients (28 men and 24 women) on regular hemodialysis. Blood samples were taken after at least 12 hours of fasting, immediately before starting the second dialysis treatment of the week. The lipoproteins fraction were isolated by ultracentrifugation without density gradient, and precipitation of the LDL fraction with PEG 20.000. The results were compared with those of 52 healthy blood donors matched for age and sex. Patients on hemodialysis had significantly higher levels of serum triglycerides, VLDL-cholesterol, and total cholesterol/HDL-cholesterol ratio, enrichment of triglycerides in the LDL + HDL fraction, and lower levels of HDL-cholesterol than the control population. Apolipoprotein AI concentration was decreased, and there were no changes in serum Apo B values. The ratio Apo AI/Apo B was decreased compared with the controls.

Twenty-nine (29/52) patients (55,8%) had normal serum cholesterol and triglycerides (< 220 mg/dL and < 170 mg/dL respectively). This subgroup was compared with the hyperlipemic subgroup and with the control group. Our main finding was that the enrichment of triglycerides in the LDL + HDL fraction and the lower levels of HDL-cholesterol and Apo AI was evident not only in the hyperlipemic but also in the normolipemic subgroup of patients. In conclusion, chronic renal failure patients on long-term hemodialysis treatment have lipoprotein abnormalities even in those patients with normal serum levels of total cholesterol and triglycerides.

Key words: **Chronic renal failure. Hemodialysis Lipids Apolipoproteins**

INTRODUCCION

La dislipoproteinemia es común entre los pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) crónica. Al igual que en la insuficiencia renal crónica (IRC) y en la diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD), la elevación de los triglicéridos, el aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se han observado en un alto porcentaje de pacientes¹.

La HD en sí parece tener poco efecto sobre las anomalías lipoproteicas características de la IRC, aunque parece mejorar ciertas alteraciones. De hecho la HD se caracteriza, en relación con la IRC terminal, por unos niveles de colesterol-LDL y Apo B más bajos, de Apo AI y AII más elevados² y por aumentos de Apo E^{2, 3}. Estas diferencias pueden en parte estar relacionadas con la eliminación de factores dializables en el curso de la HD aún no identificados. Sin embargo, las anomalías principales, tales como el descenso del cociente Apo AI/Apo CIII,

el descenso del colesterol-HDL y el aumento de triglicéridos en las VLDL y LDL parecen no ser modificados por la HD^{2, 4}. Los niveles plasmáticos de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) generalmente permanecen estables o disminuyen ligeramente en pacientes sometidos durante largo tiempo a HD⁵.

En HD, el principal defecto metabólico parece ser una disminución del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, ya que se ha observado: 1) Un importante incremento en Apo CIII, inhibidor de la actividad lipolítica. Este incremento de Apo CIII se da en todas las partículas lipoproteicas, especialmente en las que contienen Apo B^{6, 7}. 2) Un descenso en Apo CII y Apo E en las lipoproteínas con Apo B⁷. 3) Un descenso en la actividad de las enzimas lipolíticas, lipoproteína-lipasa (LPL) y triglicérido lipasa hepática (HTGL)^{3, 8, 9}, así como en la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT)¹⁰. 4) Alteración del transporte reverso del colesterol⁵. Todos estos acontecimientos contribuyen fundamentalmente a la elevación de los niveles de las VLDL y al descenso de las HDL, así como a la anomal

distribución de lípidos y apolipoproteínas en el seno de estas lipoproteínas.

El objetivo de este trabajo es establecer el perfil lipoproteico en pacientes con IRC en HD y analizar por separado los pacientes con niveles normales o aumentados de colesterol total y triglicéridos.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Se han estudiado 52 pacientes con IRC en estadio terminal en hemodiálisis, media de edad 53,5 años (26-72 años), de los cuales 28 eran hombres, media de edad 52,5 años (26-69 años) y 24 mujeres, media de edad 54,8 años (28-72 años). Los 52 pacientes seleccionados forman una muestra homogénea en cuanto a sexo y tipo de membrana utilizada y cumplen los siguientes criterios de inclusión: 1) Iniciar programa de hemodiálisis o haber permanecido estable en la técnica los tres meses previos al estudio. 2) Presentar buen acceso vascular, capaz de proporcionar al menos un flujo de 250 ml/min. 3) Tiempo en hemodiálisis igual o superior a 4 horas tres veces por semana. 4) No sufrir cambios en la membrana de HD en los tres meses previos al estudio. Se excluyeron pacientes procedentes de otra técnica de tratamiento sustituvo o trasplante renal que llevasen menos de dos años en HD y pacientes en edad pediátrica. También fueron excluidos los pacientes que en el momento del estudio y al menos 30 días antes del mismo estaban recibiendo drogas hipolipemiantes. La etiología de la IRC fue: 10 pacientes con glomerulonefritis, 7 con nefritis intersticial, 3 con diabetes, 16 con poliquistosis renal, 3 con nefroangiosclerosis, 2 con enfermedad sistémica y 11 con IRC no filiada. El tiempo medio de permanencia en diálisis fue de 58,9 meses (3-207 meses). El esquema de diálisis fue de cuatro horas tres veces por semana, con un flujo sanguíneo medio de 300 ml/min y un flujo de baño de diálisis de 500 ml/min. Se utilizaron tres tipos de membrana, quedando distribuidos los pacientes de la siguiente manera: 15 con cuprofán (GFE-15 y GFE-18) (Gambro)[®], 21 con acetato de celulosa (CA-170 y CA-210) (Baxter)[®] y 29 con AN-69 (F-12 y F-16) (Hospital)[®]. El buffer utilizado en el baño de diálisis fue el bicarbonato.

Los resultados se comparan con respecto a un grupo control constituido por 52 personas sanas procedentes de la consulta de medicina preventiva del hospital, sin patología objetivable. Este grupo control corresponde a las características de edad y sexo

comparable con los 52 pacientes sometidos a hemodiálisis objeto de estudio.

Métodos

El estudio se realizó en los períodos cortos interdiálisis, tras un ayuno nocturno de 12 horas¹¹ y en el día correspondiente a la segunda diálisis de la semana. Antes de iniciar la sesión de hemodiálisis, se canalizó con un abocat[®] (Becton Dickinson) del 20-22 una vena periférica en el brazo contralateral al acceso vascular. Esta vía se mantuvo heparinizada hasta la finalización del estudio. La sangre venosa¹² para la realización del estudio lipídico de todos los pacientes fue obtenida de la línea arterial, inmediatamente antes del inicio de la sesión de hemodiálisis y previamente a la administración de heparina. Todas las muestras de sangre se introdujeron en tubos Vacutainer[®] (Becton Dickinson) provistos de silicona para la posterior obtención de suero. Dichos tubos no contenían anticoagulantes ni conservantes¹¹. Las muestras de suero con solución conservante se congelaron a -40° C hasta el momento de la realización de la ultracentrifugación¹¹. La ultracentrifugación de suero se realizó sin ajuste de densidad; para ello se superponen a 1 ml de suero total, 1 ml de solución 1.006, empleando una ultracentrífuga Beckman TL-100 con rotor de ángulo fijo. Una vez realizada la ultracentrifugación se obtienen dos fracciones: sobrenadante correspondiente a las VLDL e infranadante correspondiente a las LDL + HDL. La determinación del colesterol de HDL se realiza tras la precipitación de las LDL con PEG-20.000. El colesterol y los triglicéridos en suero se determinaron enzimáticamente, así como el colesterol y los triglicéridos de las distintas fracciones lipoproteicas. Las apoproteínas (AI y B) se determinaron por un método inmunoturbidimétrico, Tina-quant[®] A (Boehringer Mannheim). Todas las determinaciones se realizaron en un autoanalizador automático Hitachi 717[®] (Boehringer Mannheim).

Análisis estadístico

El programa estadístico utilizado fue el Sigma[®] de Horus Hardware, procediéndose con las variables cuantitativas a verificar que se ajustasen a la norma, para lo que se realizó la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov para verificar que los datos se ajustaban a una distribución normal, y la homocedasticidad u homogeneidad de las varianzas para verificar que las diferencias observadas entre las varianzas de dos muestras no eran significativas. Des-

pués se aplicaron las pruebas paramétricas: t de Student pareada y no pareada y el análisis de la varianza, de uno y dos factores; y las pruebas no paramétricas: U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrado para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre dos distribuciones. Se consideró como significativa una $p < 0,05$ o menor.

RESULTADOS

Los pacientes estudiados presentaron un aumento significativo de triglicéridos (TG), de colesterol-VLDL, triglicéridos de la fracción LDL + HDL, así como del cociente colesterol total/colesterol-HDL (CT/HDL), y un descenso de colesterol total (CT) y de colesterol-HDL. Con respecto a las apolipoproteínas se encuentra un descenso de Apo AI sin modificaciones en Apo B. El cociente Apo AI/Apo B se encuentra disminuido en los pacientes en hemodiálisis (tabla I).

Tabla I. Perfil lipoproteico en la población en hemodiálisis y en el grupo control.

Parámetro	Control	Hemodiálisis	Significación
Colesterol	197,9 ± 24	181,8 ± 35	$p < 0,01$
Triglicéridos	97,2 ± 34	154,8 ± 65	$p < 0,001$
Col-VLDL	13,7 ± 5	26,9 ± 15	$p < 0,001$
Tg-VLDL	33,1 ± 13	57,1 ± 38	$p < 0,01$
Col-LDL	124,1 ± 26	115,6 ± 29	NS
Col-HDL	51,4 ± 10	38,4 ± 10	$p < 0,01$
Tg-LDL + HDL	64,1 ± 22	92,2 ± 29	$p < 0,01$
Apo AI	129,5 ± 22	105,2 ± 19	$p < 0,01$
Apo B	76,1 ± 14	72,8 ± 19	NS
CT/HDL	3,99 ± 0,91	4,99 ± 1,47	$p < 0,001$
Apo AI/Apo B	1,77 ± 0,52	1,52 ± 0,38	$p < 0,01$

Col = colesterol, Tg = triglicéridos. Todos los parámetros se expresan en mg/dL. Los datos se presentan como media ± SD.

De los 52 pacientes estudiados, 32 (61,5%) presentaban niveles normales de triglicéridos (TG < 170 mg/dL), 42 pacientes (80,8%) presentaban niveles de colesterol total por debajo de 220 mg/dL y 29 pacientes (55,8%) tenían niveles normales de colesterol total y de triglicéridos. Con el fin de valorar la influencia que el nivel de colesterol total y de triglicéridos podría tener en el resto de los parámetros y de estudiar las posibles alteraciones en pacientes normolipémicos, se clasificó a los pacientes en dos grupos: grupo A: pacientes con TG < 170 mg/dL y CT < 220 mg/dL (n = 29 pacientes), y grupo B: pa-

cientes con TG > 170 mg/dL o CT > 220 mg/dL (n = 23 pacientes). Ambos grupos se compararon entre sí y cada uno de ellos respecto al grupo control (tabla II). Encontrando que el aumento de los triglicéridos-LDL + HDL y la disminución de colesterol-HDL, Apo AI y Apo AI/Apo B se produce en ambos grupos de pacientes.

Tabla II. Perfil lipoproteico en grupo control y en pacientes en hemodiálisis con niveles de triglicéridos y colesterol total inferiores (grupo A) y superiores (grupo B) a 170 mg/dl y 220 mg/dl, respectivamente.

Parámetro	Control	Grupo A	Grupo B
Colesterol	195,6 ± 23	163,4 ± 25 ^{a,e}	237,0 ± 14 ^c
Triglicéridos	93,6 ± 31	107,5 ± 27 ^e	244,4 ± 60 ^c
Col-VLDL	13,3 ± 5,2	17,0 ± 7,9 ^e	49,7 ± 10,8 ^c
Tg-VLDL	31,9 ± 12,5	32,4 ± 15,4 ^e	104,3 ± 10,9 ^c
Col-LDL	122,0 ± 26	106,4 ± 21 ^{b,e}	153,3 ± 22 ^d
Col-HDL	50,7 ± 10	36,4 ± 10 ^a	40,0 ± 9 ^c
Tg-LDL + HDL	61,8 ± 20	77,6 ± 21 ^{b,e}	122,5 ± 31 ^c
Apo AI	128,0 ± 21	104,3 ± 14 ^a	109,6 ± 26
Apo B	75,8 ± 14	64,6 ± 14 ^{b,e}	103,1 ± 18 ^c
CT/HDL	4,00 ± 0,90	4,21 ± 0,82 ^e	6,85 ± 1,53 ^c
Apo AI/Apo B	1,77 ± 0,52	1,66 ± 0,32 ^f	1,08 ± 0,31

C = control, Tg = triglicéridos, CT = colesterol total. Grupo A = TG < 170 mg/dL y CT < 220 mg/dL. Grupo B = TG > 170 mg/dL o CT > 220 mg/dL. Todos los parámetros se expresan en mg/dL. Los datos se presentan como media ± SD.

^a: C vs A $p < 0,01$; ^b: C vs A $p < 0,05$; ^c: C vs B $p < 0,01$; ^d: C vs B $p < 0,05$; ^e: A vs B $p < 0,01$; ^f: A vs B $p < 0,05$.

DISCUSION

La hipertrigliceridemia es el trastorno más comúnmente documentado en los pacientes urémicos y en aquellos sometidos a HD^{2, 5-8, 13-17}, y aunque la prevalencia varía entre un 20 y un 70%¹⁸ según las poblaciones estudiadas, en general el aumento de los triglicéridos suele ser moderado. Produciéndose, no obstante, un enriquecimiento en TG en las distintas fracciones lipoproteicas^{14, 19}.

En el presente estudio, los pacientes en hemodiálisis considerados presentan un aumento significativo de los triglicéridos y un enriquecimiento en triglicéridos en las fracciones VLDL y LDL + HDL. Nuestros resultados coinciden con los recogidos por otros autores, que, aparte de la hipertrigliceridemia, hallan un enriquecimiento en triglicéridos no sólo en las VLDL, principal lipoproteína transportadora de los triglicéridos endógenos, sino también en las otras fracciones lipoproteicas, LDL y HDL^{6, 8, 10, 14, 19-21}.

Numerosos estudios se inclinan hacia un defecto en el catabolismo de los TG más que a un aumento de su síntesis hepática como posible causa de la hipertrigliceridemia. Esta teoría se apoya en el descenso de la tasa de catabolismo de los TG observado en la uremia^{6, 8, 15, 22}, junto con la disminución del turnover de los triglicéridos-VLDL^{2, 23} y el evidente descenso de la LPL, enzima limitante en la hidrólisis de los triglicéridos²⁴⁻²⁶, cuyo descenso en actividad ha sido ampliamente documentado en HD^{2, 8, 9, 14, 18, 19, 27-30}. Las posibles causas del déficit de la LPL no han sido del todo aclaradas, pudiendo deberse a múltiples factores: a un déficit de síntesis²⁷, secundaria a la resistencia a la Insulina^{31, 32}, a un aumento en la concentración del inhibidor enzimático Apo CIII y al descenso de la relación Apo CII/Apo CIII¹⁶; a la presencia de un inhibidor circulante, posiblemente una toxina urémica pobremente dializable^{9, 27, 33}, o bien a la depleción enzimática en el endotelio después de la administración continua de heparina^{9, 34}.

Con respecto al colesterol, nuestros pacientes en hemodiálisis presentan un descenso en los niveles de colesterol total y de colesterol-HDL, un importante aumento del colesterol-VLDL y no modificaciones en el colesterol-LDL. Los resultados obtenidos tanto para el CT como para el colesterol de las distintas lipoproteínas coinciden con los descritos por la mayoría de los autores, que consideran que el CT suele encontrarse dentro de valores normales^{2, 5-8, 13-16, 18, 35}, pero puede aumentar si va acompañado de hipertrigliceridemia^{2, 14, 15, 18}. También aparece descrita una anormal redistribución del colesterol desde las HDL hacia las VLDL, incluso con niveles normales de CT^{2, 14, 15, 21}, y la no modificación de los niveles del colesterol-LDL^{6, 36}. Siendo el descenso del colesterol-HDL, junto con la hipertrigliceridemia, una de las características más frecuentemente descritas en la dislipemia de la HD^{2, 5-8, 10, 19, 29, 37}.

La alteración tanto en el colesterol plasmático como en el colesterol de las distintas lipoproteínas se supone que es secundario a las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos³⁵. La lipólisis de las VLDL por la acción de la LPL produce la transferencia de lípidos y apoproteínas hacia las HDL¹⁰, por lo que un descenso en la actividad de la LPL bloquearía este proceso¹⁰. Se han descrito asociaciones entre descenso de actividad de LPL y descenso de colesterol-HDL^{10, 13}, así como una correlación positiva entre actividad LPL y niveles de colesterol-HDL^{30, 38}. Por otra parte, se ha referido un descenso en la actividad de la LCAT^{21, 39}, enzima que esterifica el colesterol libre en las HDL^{20, 21, 39}, así como una correlación positiva entre colesterol-HDL y actividad LCAT²¹. Este

descenso de actividad enzimática podría deberse a la disminución de Apo AI²⁹. También se ha encontrado una alteración en el transporte reverso del colesterol²¹ proceso catalizado y estimulado por la CETP^{40, 41}.

Los niveles de apoproteínas en pacientes en HD han sido menos estudiados que los lípidos plasmáticos; sin embargo, en recientes estudios se destaca el importante papel de las apoproteínas como marcadores de la dislipemia urémica, pareciendo ser más sensibles que los lípidos en la detección de las alteraciones del transporte lipídico en pacientes en HD^{2, 6-8, 14, 15, 18, 42, 43}.

En la población en hemodiálisis estudiada encontraremos un descenso de Apo AI y no modificaciones en Apo B. La Apo AI es la proteína mayoritaria de las HDL, además de ser el principal activador de la enzima LCAT^{29, 44, 45}. El descenso de Apo AI, ampliamente documentado en HD^{2, 4, 6, 7, 14-16, 36, 45, 46}, explicaría el descenso de HDL, así como la disminución de la actividad enzimática de la LCAT descrita por algunos autores en pacientes en HD²¹, puesto que se ha encontrado relación entre niveles de Apo AI, niveles colesterol-HDL y actividad LCAT²¹.

Hay numerosas consideraciones sobre la utilidad de los cocientes CT/HDL y Apo AI/Apo B como predictores del riesgo aterogénico⁴⁷⁻⁵³. El cociente CT/HDL en nuestros pacientes se encuentra significativamente aumentado respecto al control. Este resultado coincide con los recogidos por otros autores^{53, 54}. El cociente Apo AI/Apo B presenta un descenso significativo en relación al control. Este descenso es también objetivado en otros trabajos^{2, 5, 15, 16, 54}.

El 38,2% de nuestros pacientes en hemodiálisis presentan hipertrigliceridemia, y el 19,2% hipercolesterolemia. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por otros autores. Chan y cols.¹⁸ consideran que la prevalencia de la hipertrigliceridemia en HD es entre un 20 y un 70% y Dieplinger y cols.²¹ hallan en 45 pacientes en HD un 34% de hipertrigliceridemia y un 17% de hipercolesterolemia.

Cuando consideramos la influencia de los niveles de TG y CT de forma conjunta, encontramos que tanto los pacientes normolipémicos como los hiperlipémicos presentan en una serie de parámetros, las mismas alteraciones con respecto al grupo control. Hallamos un descenso significativo del colesterol-HDL y de la Apo AI, y un aumento significativo de triglicéridos-LDL + HDL.

Nuestros hallazgos coinciden con los de algunos autores, aunque la mayoría solamente consideran los niveles de TG, y estudian el comportamiento de los parámetros lipoproteicos únicamente en la situación

de normotrigliceridemia sin comparar con los resultados obtenidos en situación de hipertrigliceridemia. Se ha descrito un aumento de colesterol-VLDL y de triglicéridos-VLDL⁸, una disminución del colesterol-HDL^{21, 36, 55} y de la Apo AI^{43, 55}, así como un aumento de triglicéridos-LDL⁵⁵ en pacientes con niveles normales de TG. Algunos autores comparan pacientes con TG normales y TG elevados. Rapoport y cols.³⁶ encuentran un descenso de colesterol-HDL tanto en normo como en hipertrigliceridémicos.

En conclusión, los pacientes con IRC en hemodiálisis presentan una dislipoproteinemia caracterizada por el aumento de los triglicéridos, enriquecimiento en triglicéridos en las fracciones VLDL y LDL + HDL, aumento del colesterol-VLDL y del cociente CT/HDL y descenso del colesterol-HDL, Apo AI y del cociente Apo AI/Apo B. Por otra parte, encontramos que el enriquecimiento en triglicéridos en la fracción LDL + HDL, así como el descenso del colesterol-HDL y de Apo AI, se producen con independencia de los niveles de colesterol total y triglicéridos.

Bibliografía

- Lazarus JM, Hakim RM: Medical aspects of hemodialysis. En: Brenner BM, Rector FC (eds). *The Kidney* (4ª. edition). WB Saunders Company. Chapter 49: 2223-2298, Philadelphia 1991.
- Attman PO, Alaupovic P: Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia. Relation to renal function and dialysis. *Nephron* 57: 401-410, 1991.
- Chan MK, Persaud J, Varghese Z y cols.: Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 25: 812-818, 1984.
- Sakurai T, Oka T, Hasegawa H y cols.: Comparison of lipids, apoproteins and associated enzyme activities between diabetic and nondiabetic end-stage renal disease. *Nephron* 61: 409-414, 1992.
- Avram M, Fein P, Antignani A y cols.: Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: The natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 87: 55N-60N, 1989.
- Parsy D, Dracon M, Cachera C y cols.: Lipoprotein abnormalities in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 3: 51-56, 1988.
- Alsayed N, Rebourcet R: Abnormal concentrations of CII, CIII and E apolipoproteins among apolipoprotein B-containing, B-free, and AI-containing lipoprotein particles in hemodialysis patients. *Clin Chem* 37: 387-393, 1991.
- Senti M, Romero R, Botet JP y cols.: Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 41: 1394-1399, 1992.
- Mordasini R, Frey F, Frury W y cols.: Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. *N Engl J Med* 297: 1362-1366, 1977.
- Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H y cols.: Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int* 41: 1653-1661, 1992.
- Rifai N, Dufour DR, Cooper GR: Preanalytical variation in lipid, lipoprotein and apolipoprotein testing. In: Rifai N, Warnick R (eds). *Methods for clinical laboratory measurement of lipid and lipoprotein risk factors*. AACC Pres. Capítulo 2: 17-31. Washington 1991.
- Bachorik PS, Albers JJ, Ellefson RD y cols.: Collection of blood samples for lipoprotein analysis. *Clin Chem* 28: 1375-1378, 1982.
- Goldberg IJ: Lipoprotein metabolism in normal and uremic patients. *Am J Kidney Dis* 21: 87-90, 1993.
- Grutzmacher P, Marz W, Peschke B y cols.: Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal disease. *Nephron* 50: 103-111, 1988.
- Attman PO, Alaupovic P, Gustafson A: Serum apolipoprotein profile of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 32: 368-375, 1987.
- Wakabayashi Y, Okubo M, Shimada H y cols.: Decreased VLDL apoprotein CII/apoprotein CIII ratio may be seen in both normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic patients on chronic hemodialysis treatment. *Metabolism* 26: 815-820, 1987.
- Short CD, Durrington PN: Hyperlipidaemia and renal disease. En: *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 4: 777-806, 1990.
- Chan MK: Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int* 19: 625-637, 1981.
- Nestel PJ, Fidge NH, Tan MH: Increased lipoprotein-remnant formation in chronic renal failure. *N Engl J Med* 307: 329-333, 1982.
- Goldberg IJ, Blaner WS, Vanni TM y cols.: Role of lipoprotein lipase in the regulation of high density lipoprotein apolipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 86: 463-473, 1990.
- Dieplinger H, Schoenfeld PY, Fielding CJ: Plasma cholesterol metabolism in end-stage renal disease. *J Clin Invest* 77: 1071-1083, 1986.
- Appel G: Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 39: 169-183, 1991.
- Graziani ME, Zanolla L, Righetti G y cols.: Distribution of CII and CIII peptides in lipoprotein classes: methods and clinical significance. *Clin Chem* 40: 240-244, 1994.
- Eckel RH: Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 320: 1060-1068, 1989.
- Watson T, Tan CE, McConnell M y cols.: Measurement and physiological significance of lipoprotein and hepatic lipase activities in preheparin plasma. *Clin Chem* 41: 405-412, 1995.
- Rumsey SC, Obunike JC, Arad Y y cols.: Lipoprotein lipase-mediated uptake and degradation of low density lipoproteins by fibroblasts and macrophages. *J Clin Invest* 90: 1504-1512, 1992.
- Lacour B, Massy ZA, Jungers P y cols.: Anomalies du métabolisme des lipoprotéines dans l'insuffisance rénale chronique. *Nephrologie* 14: 75-90, 1993.
- Akmal M, Kasim SE, Soliman AR y cols.: Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 37: 854-858, 1990.
- McLeod R, Reeve E, Frohlich J: Plasma lipoproteins and lecithin-cholesterol acyltransferase distribution in patients on dialysis. *Kidney Int* 25: 683-688, 1984.
- Chan MK, Persaud J, Varghese Z y cols.: Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 25: 812-818, 1994.
- Arnadottir M, Nilsson-Ehle P: Parathyroid hormone is not an inhibitor of lipoprotein lipase activity. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1586-1589, 1994.
- Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou MY y cols.: Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb* 15: 320-324, 1995.

33. Cattran DC: The significance of lipid abnormalities in patients receiving dialysis therapy. *Perit Dial Bull* 3: S29-S32, 1983.
34. Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S y cols.: Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulation. *J Lipid Res* 35: 229-238, 1994.
35. Attman PO, Alaupovic P: Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kinney Int* 39 (Supl. 31): 16-23, 1991.
36. Rapoport J, Aviram M, Chaimovitz C y cols.: Defective high-density lipoprotein composition in patients on chronic hemodialysis. *N Engl J Med* 299: 1326-1328, 1978.
37. Bagdade JD, Albers JJ: Plasma high-density lipoprotein concentrations in chronic-hemodialysis and renal-transplant patients. *N Engl J Med* 296: 1436-1439, 1977.
38. Glaser DS, Yost TJ, Eckel RH: Preheparin lipoprotein lipolytic activities: relationship to plasma lipoproteins and postheparin lipolytic activities. *J Lipid Res* 33: 209-214, 1992.
39. Fruchart JC, Ailhaud G: Apolipoprotein A-containing Lipoprotein Particles: Physiological Role, Quantification and Clinical Significance. *Clin Chem* 38: 793-797, 1992.
40. Swenson TL: Transfer proteins in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol* 1127: 252-262, 1992.
41. Yen FT, Deckelbaum RJ, Mann CJ y cols.: Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity by monoclonal antibody. *J Clin Invest* 83: 2018-2024, 1989.
42. Alaupovic P, McConathy WJ, Fesmire J y cols.: Profiles of apolipoproteins and apolipoprotein B-containing lipoprotein particles in dyslipoproteinemias. *Clin Chem* 34: B13-B27, 1988.
43. Massy ZA, Jungers P, Rouillet JB y cols.: Disturbances of apolipoprotein distribution in lipoproteins of uremic patients. *J of Nephrol* 6: 153-158, 1993.
44. Schmitz G, Williamson E: High-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport and membrane protection. *Curr Opin Lipidol* 2: 177-189, 1991.
45. Duval F, Frommherz K, Atger V y cols.: Influence of end-stage renal failure on concentrations of free apolipoprotein AI in serum. *Clin Chem* 35: 963-966, 1989.
46. Averna MR, Barbagallo CM, Galione A y cols.: Serum apolipoprotein profile of hypertriglyceridemic patients with chronic renal failure on hemodialysis: a comparison with Type IV hyperlipoproteinemic patients. *Metabolism* 38: 601-602, 1989.
47. Bovet P, Darioli R, Essinger A y cols.: Phospholipids and other lipids in angiographically assessed coronary artery disease. *Atherosclerosis* 80: 41-47, 1989.
48. Burrell D, Antignani A, Fein PA y cols.: Longitudinal survey of apolipoproteins and atherogenic risk in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *ASAIO Transplant* 36: 331-335, 1990.
49. Turpin G: Les dyslipoproteinemias en pratique quotidienne, 100 questions responses. Château-Gondier (ed). Paris 1989.
50. Kwiterovich PO, Coresh J, Bachorik PS: Prevalence of hyperapobetalipoproteinemia and other lipoprotein phenotypes in men (aged \leq 50 years) and women (\leq 60 years) with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 71: 631-639, 1993.
51. Stampfer MJ: Sacks FM, Salvini S y cols.: A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 325: 375-381, 1991.
52. Attman PO, Nyberg G, William-Olsson T y cols.: Dyslipoproteinemia in diabetic renal failure. *Kidney Int* 42: 1381-1389, 1992.
53. Elisaf M, Bairaktari H, Tzallas C y cols.: Lipid parameters including Lp(a) in hemodialysis patients. *Renal Failure* 16: 501-509, 1994.
54. Avram MM, Golswasser P, Vurrell DE y cols.: The uremic dyslipidemia: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 20: 324-335, 1992.
55. Dieplinger H, Lhotta K, Graf H y cols.: Plasma lipoprotein metabolism in patients with chronic renal disease. *ICAOT Press* 320: 101-106, 1992.