

Relación entre el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y las hormonas sexuales en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis periódica

J. Joven,** C. Villabona, E. Espinel, M. Valdés, A. Olmos*

Resumen

Las hormonas sexuales representan importantes determinantes de la cardiopatía isquémica. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, se detecta una elevada mortalidad por enfermedades cardiovasculares, cuando éstos se someten a un programa de diálisis (IRC-HD). Se han observado en estos pacientes, tanto alteraciones lipoproteicas como hormonales. Este trabajo fue diseñado para valorar las posibles relaciones existentes entre la testosterona, la progesterona y el estradiol del suero con el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en hombres con IRC-HD. Se compararon 18 hombres de edad comprendida entre los 28 y 47 años con IRC-HD, con un grupo de 18 controles sanos, apareados por edad y actividad física. Los valores séricos medios de estradiol (E_2) fueron significativamente más altos ($p < 0,005$) en los pacientes ($0,18 \pm 0,02$ nmol/l) que en el grupo control ($0,09 \pm 0,01$ nmol/l). La testosterona sérica en pacientes con IRC-HD ($20,2 \pm 1,24$ nmol/l) fue significativamente más baja ($p < 0,01$) que en los controles ($26,2 \pm 1,62$ nmol/l). A su vez, se observa en estos pacientes una hipertrigliceridemia significativa, junto con valores bajos de colesterol-HDL, HDL₂ y HDL₃. Hubo una correlación inversa, de signo negativo entre el cociente E_2 -testosterona y el colesterol de las HDL en ambos grupos ($r = -0,69$, $p < 0,005$ en los controles y $r = -0,59$, $p < 0,01$ en los pacientes). Nuestros datos sugieren que el cociente E_2 -testosterona, más que cada una de las hormonas por separado, podría relacionarse directamente con la cardiopatía isquémica a través de un descenso en el colesterol de las HDL.

PALABRAS CLAVE: Hemodiálisis. Lipoproteínas. Hormonas sexuales. Cardiopatía isquémica.

Relation between the high density lipoproteins cholesterol and the sex hormones in patients with chronic renal failure undergoing periodical hemodialysis

Sex hormones are important determinants of coronary heart disease. There is a high mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis (CRF-HD). Hormone derangements and lipoprotein disorders have been reported in these patients. The aim of this study was to evaluate the possible relations of serum testosterone, progesterone and estradiol (E_2) with high density lipoprotein (HDL) cholesterol in men with CRF-HD. 18 men aged 28 to 47 years with CRF-HD were compared with 18 healthy controls matched for age and physical activity. Mean serum E_2 levels were significantly higher ($p < 0.005$) in patients (0.18 ± 0.02 nmol/l) than in the control group (0.09 ± 0.01 nmol/l). Mean serum testosterone levels in patients with CRF-HD (20.2 ± 1.24), were significantly lower ($p < 0.01$) than in control subjects (26.2 ± 1.62 nmol/l). Significant hypertriglyceridemia was observed in these patients. Low serum-total HDL, HDL₂ and HDL₃ cholesterol was also noted. A significant inverse relationship between HDL-cholesterol and E_2 to testosterone ratio was found in both groups ($r = -0.69$, $p < 0.005$ in controls and $r = -0.59$, $p < 0.01$ in patients). Our data suggest that E_2 to testosterone ratio, rather than each hormone separately, could be directly correlated with coronary heart disease through decreased HDL-cholesterol values.

KEY WORDS: Hemodialysis. Lipoproteins. Sex hormones. Coronary heart disease.

Introducción

Las mujeres en edad fértil tienen una menor incidencia de cardiopatía isquémica (CI) que los hombres, mientras que su susceptibilidad a la enfermedad aumenta después de la menopausia, su-

* Servicios de Bioquímica Clínica, Nefrología y Medicina Interna del Hospital Valle de Hebrón (Barcelona).

** Becario de la Fundación universitaria Pedro i Pons de Barcelona. Dirección actual: Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona (extensión Tarragona-Reus).

giriendo cierto efecto protector por parte de los estrógenos (1-3). Por el contrario, los hombres supervivientes de infarto agudo de miocardio a los que se les ha administrado estrógenos tienen un índice de reinfectos aumentado (4), mientras que la indicación de los estrógenos a pacientes con carcinoma prostático se asocia a una elevación en la mortalidad cardiovascular (5). Finalmente, y de forma reciente, se ha sugerido que la hiperestrogenemia constituye un factor de riesgo coronario independiente en los hombres (6).

Se ha intentado relacionar los niveles hormonales con la CI a través del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). El colesterol de las HDL es mayor en las mujeres que en los hombres, a expensas, primordialmente, de la subfracción HDL₂, que, al igual que el colesterol de las HDL totales, muestra una asociación estrecha con la CI ya establecida (7-9). También es conocido que la administración exógena de estrógenos o andrógenos modifica las concentraciones plasmáticas de colesterol-HDL (10).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a un programa de hemodiálisis (IRC-HD) tienen una alta mortalidad por enfermedades cardiovasculares (11) y en estos pacientes se han descrito alteraciones hormonales y lipoproteicas, principalmente hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol-HDL (12-15). Aunque existen escasos trabajos sobre la relación existente entre el colesterol de las HDL y las hormonas sexuales, por lo que sabemos éste es el primer trabajo que la estudia en pacientes con IRC-HD. Este estudio se diseñó para evaluar las posibles relaciones entre las concentraciones séricas de testosterona, progesterona y estradiol (E₂) y el colesterol-HDL en estos enfermos.

Material y métodos

Se han estudiado 18 hombres de edad comprendida entre los 28 y 47 años ($37 \pm 6,1$, media D.S.), con insuficiencia renal crónica, que estuvieron recibiendo hemodiálisis tres veces a la semana durante 25 a 145 meses, siendo seleccionados, por diversas razones, de entre un grupo de 34 pacientes. Se encontraron como enfermedad primaria: glomerulonefritis crónica en 7 pacientes, poliquistosis renal en 4, pielonefritis crónica en 4, uropatía obstructiva en 2, y en 1 caso nefrosclerosis arteriolar. Fueron descartados del estudio aquellos individuos en los que se evidenció alcoholismo, diabetes mellitus, síndrome nefrótico, obesidad, hepatopatía, aterosclerosis clínica evidente, así como otras enfermedades metabólicas o endocrinas. Todos los pacientes recibían una dieta normocalórica, con aproximadamente 60 g de proteínas, y no recibían medicación alguna, excepto

complejos multivitamínicos, carbonato de calcio, hidróxido de aluminio o hierro. El grupo control se componía de 18 hombres apareados por edad, aparentemente sanos, que no tomaban ninguna medicación y cuya actividad física y datos antropométricos eran similares a los de los pacientes.

Todas las muestras de sangre fueron extraídas entre las 8 y las 10 de la mañana, de una vena cubital. En el caso de los pacientes con IRC-HD, la extracción tuvo lugar el día después de una sesión de diálisis, con el fin de evitar posibles interferencias con el proceso rutinario de heparinización que sufren estos enfermos. El período de ayuno previo fue de 10-12 horas. El suero, obtenido por centrifugación, inmediatamente después fue separado en alícuotas y conservado a -20°C hasta el momento del análisis, que tuvo lugar de forma randomizada.

La testosterona, la progesterona y el 17-beta-estradiol (E₂) del suero, fueron medidos mediante radioinmunoensayos específicos (RSL Inc., Carson, California). Los coeficientes de variación "intra-serie" e "inter-serie", fueron de 8, 8,5, 6,7 y 10, 12, 13 por ciento, respectivamente. La concentración sérica de colesterol y triglicéridos se determinó mediante métodos enzimáticos suministrados en forma de "kit" por Carlo Erba, Milán, Italia, y Axiom Inc., Dento, Texas, respectivamente. La concentración del colesterol en las HDL y sus subfracciones se midió mediante el método descrito por Gidez et al. (18). Para prevenir la turbidez que tiene lugar por la interacción entre los iones manganeso remanentes en el sobrenadante y el tampón fosfato del reactivo enzimático de colesterol, se realizó una ulterior precipitación con bicarbonato sódico, según el método que describimos en otra publicación (19). Para el análisis estadístico de los resultados, se utilizaron las pruebas de Student y de la U de Mann-Whitney. Los coeficientes de correlación se determinaron mediante análisis de regresión utilizando el paquete de programas Digital SSP, en una computadora PPP 11/34.

Resultados

La tabla I muestra las concentraciones séricas medias de las variables estudiadas. Los niveles medios de E₂ en el suero, fueron significativamente más altos en los pacientes que en el grupo control ($p < 0,005$), mientras que 6 de ellos mostraron valores francamente elevados. Aunque ningún paciente mostró valores por debajo de los normales (media ± 2 D.S. observada en los controles), las concentraciones séricas medias de los pacientes con IRC-HD fueron significativamente más bajas que las observadas en los sujetos controles ($p < 0,01$). En 10 pacientes, sin embargo, los valores

TABLA I

Valores encontrados (media SEM) para las hormonas sexuales y demás factores de riesgo lipídicos para la aterosclerosis (n = 18 para cada grupo)

	Controles	Pacientes
Estradiol (nmol/l)	0,09 (0,01)	0,18 (0,02) ^a
Testosterona (nmol/l)	26,2 (1,62)	20,2 (1,24) ^b
Cociente E ₂ -T*	3,45 × 10 ⁻³	8,84 × 10 ^{-3a}
Progesterona (nmol/l)	1,52 (0,13)	1,45 (0,14)
Triglicéridos (mmol/l)	1,30 (0,15)	1,81 (0,17) ^c
Colesterol (mmol/l)	5,21 (0,32)	4,80 (0,26)
HDL-colesterol (mmol/l)	1,21 (0,05)	0,89 (0,04) ^d
HDL ₂ -colesterol (mmol/l)	0,44 (0,04)	0,26 (0,03) ^c
HDL ₃ -colesterol (mmol/l)	0,77 (0,02)	0,63 (0,03) ^d

* E₂ y T, significan, respectivamente, estradiol y testosterona. Valores significativamente diferentes respecto al grupo control: ^a p < 0,005; ^b p < 0,01; ^c p < 0,025; ^d p < 0,001.

de testosterona se encontraban en el rango inferior de la normalidad. Asimismo, en los pacientes con IRC-HD se encontró hipertrigliceridemia significativa, así como valores inferiores a los de los controles, de colesterol-HDL, HDL₂ y HDL₃.

Los coeficientes de correlación (r) hallados para la asociación entre colesterol-HDL y las otras variables estudiadas, se muestran en la tabla II. En ambos grupos estudiados, se halló una correlación significativa e inversa entre el colesterol-HDL y el cociente E₂-testosterona. A pesar del tamaño relativamente reducido de los grupos se encontró una relación significativa entre el colesterol de las HDL y sus subfracciones. La correlación inversa entre colesterol-HDL y triglicéridos que es significativa en el grupo control, no se alcanzó en los pacientes.

TABLA II

Coefficientes de correlación ("r"), hallados entre el HDL-colesterol y las demás variables (n = 18 para cada grupo)

Variables	Controles	Pacientes
Estradiol	- 0,24	- 0,13
Testosterona	0,33	0,14
Cociente E ₂ -T*	- 0,69 ^a	- 0,59 ^b
Progesterona	- 0,18	- 0,10
Triglicéridos**	- 0,62 ^b	- 0,32
Colesterol	0,25	0,31
HDL ₂ -colesterol	0,90 ^c	0,61 ^b
HDL ₃ -colesterol	0,74 ^a	0,60 ^b

* E₂ y T, significan, respectivamente, estradiol y testosterona.

** Para los cálculos se utilizaron los valores logarítmicos. Las significancias estadísticas de las correlaciones fueron las siguientes: ^a p < 0,005; ^b p < 0,01; ^c p < 0,001.

Discusión

El metabolismo de los estrógenos ha sido muy escasamente estudiado en los hombres con IRC-HD (20-24). Nuestros pacientes muestran una concentración sérica de E₂ superior a la del grupo control; el mecanismo que podría explicar esta elevación permanece todavía desconocido, aunque no puede descartarse que se deba a una conversión periférica aumentada de testosterona a E₂. Parece ser, como se ha indicado anteriormente, que los estrógenos, más que tener un efecto protector, podrían jugar un papel en la patogenia de la CI. Incluso se ha demostrado que el corazón constituye un verdadero órgano "diana" para andrógenos y estrógenos (25-26).

Nuestros resultados muestran un descenso estadísticamente significativo de la testosterona sérica en hombres con IRC-HD, con respecto al grupo control, confirmando así trabajos previamente publicados (27). También se han descrito concentraciones séricas bajas de testosterona en pacientes, hombres, supervivientes de un infarto agudo de miocardio (28) e incluso se ha sugerido que la administración de propionato de testosterona tiene valor con el fin de retrogradar algunas manifestaciones clínicas de aterosclerosis (29). Si por una parte la testosterona sérica disminuye en nuestros pacientes y el E₂ se encuentra elevado, el cociente E₂-testosterona aumenta de forma significativa en nuestros pacientes. Se ha sugerido recientemente que una elevación de este cociente podría representar un factor importante en el desarrollo de infarto de miocardio en los hombres (6).

La progesterona tendría un efecto antiestrógeno y, por lo tanto, protector, tal y como sugiere Phillips (30); sin embargo, nuestros pacientes muestran los bajos valores de progesterona considerados normales en los hombres. Querriamos destacar aquí, que los cambios hormonales que encontramos en estos pacientes son similares a los observados con el proceso de envejecimiento (31) y, como es bien conocido, la edad representa un determinante primario del infarto de miocardio.

Las anomalías lipídicas que encontramos en nuestros pacientes, también son compatibles con un mayor riesgo para el desarrollo de CI (7). Si bien una hipertrigliceridemia modesta, como la observada en estos pacientes, difícilmente podría tener un valor predictivo, el descenso en los valores de colesterol-HDL y sobre todo las bajas concentraciones de colesterol-HDL₂, han demostrado tener un fuerte valor predictivo para la CI (7-9). Sin embargo, la estrecha correlación encontrada entre los valores de colesterol-HDL y HDL₂ en nuestros pacientes, hace difícil justificar ese valor más discriminativo que se ha imputado al colesterol-HDL₂ en estudios previos (9).

También hemos encontrado una correlación negativa, estadísticamente significativa, entre el cociente E₂-testosterona y las concentraciones de colesterol-HDL, lo que sugiere que cuando existe hiperestrogenemia y/o bajos niveles de testosterona, los valores de colesterol-HDL tienden a ser bajos. Por el contrario, cuando se consideraron de forma separada la testosterona y el E₂, su correlación con el colesterol-HDL no alcanzó significancia estadística, lo que hace difícil evaluar el papel que pueden jugar las alteraciones de las hormonas sexuales en la regulación de los valores de colesterol-HDL.

La hiperestrogenemia, así como los valores bajos de testosterona sérica, ya han sido descritos como factores de riesgo cardiovascular en los hombres (6, 28). Nuestros datos podrían sugerir que el cociente E₂-testosterona, más que cada hormona por separado, podría estar relacionado directamente con la CI mediante un descenso en los valores de colesterol-HDL. Sin embargo, únicamente estudios prospectivos de larga duración y cuidadosamente diseñados podrían clarificar el papel que juegan las alteraciones hormonales en el aumento de mortalidad cardiovascular observado en pacientes con IRC-HD.

Agradecimientos

Los autores se consideran en deuda con el Dr. R. Pallarés, por sus críticas constructivas; y con V. Gimeno, que ayudó en el estudio estadístico de los resultados.

Bibliografía

- McGill, H. C.; Stern, M. P.: Sex and atherosclerosis. En: Paoletti, R.; Gotto, A. M., eds. *Atherosclerotic Reviews*. New York. Raven Press, 4: 157, 1979.
- Heller, R. F.; Jacobs, H. S.: Coronary heart disease in relation to age, sex and the menopause. *Br. Med. J.*, 1: 472, 1978.
- Kannel, W. B.; Hjortland, M. C.; McNamara, P. M.; Gordon, T.: Menopause and risk of cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.*, 35: 447, 1976.
- Coronary Drug Project: Findings leading to discontinuation of the 2.5 mg/day estrogen group. *JAMA*, 226: 652, 1973.
- Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg. Gynecol. Obst.*, 124: 1.011, 1967.
- Phillips, G. B.: Evidence for hyperestrogenemia as a risk factor for myocardial infarction in men. *Lancet*, 2: 14, 1976.
- Gordon, T.; Castelli, W. P.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am. J. Med.*, 62: 707, 1977.
- Anderson, D. W.; Nichols, A. V.; Pan, S. S.; Lindgren, F. T.: High density lipoprotein distribution. Resolution and determination of three major components in a normal population sample. *Atherosclerosis*, 29: 161, 1978.
- Miller, N. E.; Hammet, F.; Saltissi, S.; Rao, S.; Van Zeller, H.; Coltart, J.; Lewis, B.: Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. *Br. Med. J.*, 1: 1.741, 1981.
- Furman, R. H.; Alaupovic, P. J.; Howard, R. P.: Effects of androgens and estrogens on serum lipids and the composition and concentration of serum lipoproteins in normolipemic and hyperlipidemic states. *Prog. Biochem. Pharm.*, 2: 215, 1967.
- Lindner, A. L.; Charra, B.; Sherrard, D. J.; Scribner, B. H.: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl. Med. J.*, 290: 697, 1974.
- Lim, V. S.; Kathpalia, S. C.; Henriquez, C.: Endocrine abnormalities associated with chronic renal failure. *Med. Clin. North. Am.*, 62: 1.341, 1978.
- Joven, J.; Villabona, C.; Rubiés-Prat, J.; Espinel, E.; Galard, R.: Hormonal profile and serum zinc levels in uraemic men with gonadal dysfunction undergoing haemodialysis. *Clin. Chem. Acta.*, 148: 239, 1985.
- Chan, M. K.; Varghese, Z.; Moorhead, J. F.: Lipid abnormalities in uraemia, dialysis and transplantation. *Kidney Int.*, 19: 625, 1981.
- Joven, J.; Rubiés-Prat, J.; Espinel, E.; Masdeu, S.; Olmos, A.; Chacon, P.: Apoprotein A-I high density lipoprotein subfractions in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Nephron*, 40: 451, 1985.
- Nordoy, A.; Aakyaag, A.; Thelle, D.: Sex hormones and high density lipoproteins in healthy males. *Atherosclerosis*, 34: 431, 1979.
- Semmens, J.; Rouse, I.; Beilin, L. J.; Masarei, J. R.: Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol and sex hormone binding globulin levels in men and women. *Metabolism*, 32: 428, 1983.
- Gidez, L. I.; Miller, G. J.; Burstein, M.; Slagle, S.; Eder, H. A.: Separation and quantitation of subclasses of human high density lipoproteins by a single precipitation procedure. *J. Lipid Res.*, 23: 1.206, 1982.
- Joven, J.; Ras, M. R.; Rubiés-Prat, J.: Precipitation of Mn with HCO₃ in a method for HDL subfraction determination. *Clin. Chem.*, 31: 340, 1985.
- Lim, V. S.; Fang, V. S.: Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 1.370, 1976.
- Morley, J. E.; Distiller, La; Pokroy, M.; Sagel, J.; Kay, G.; Rabkin, R.: Hormonal profiles in renal failure. *S. Afr. Med. J.*, 49: 474, 1975.
- Girdnt, J.; Çalkanis, Z.; Kreuzer, H.; Seidel, D.; Scheler, F.: Östrogen als risikofaktor für das Gefäßsystem. *Dtsch. Med. Wschr.*, 105: 1.601, 1980.
- Mastrogiacomo, I.; Feghali, V.; De Besi, L.; Serafini, E.; Gasparotto, L.: Prolactin, gonadotropins, testosterone and estrogens in uremic men undergoing periodic hemodialysis. *Arch. Androl.*, 9: 279, 1982.
- Joven, J.; Espinel, E.; Olmos, A.: Hyperestrogenemia in males with chronic renal failure undergoing haemodialysis. *Kidney Int.*, 26: 566 (Abst.), 1984.
- McGill, H. C.; Anselmo, V. C.; Buchanan, J. M.; Sheridan, P. J.: The heart is a target organ for androgen. *Science*, 207: 775, 1980.

26. Stumpf, W. E.; Sar, M.; Aumüller, G.: The heart: a target organ for estradiol. *Science*, 196: 319, 1977.
27. Lim, V. S.; Fang, V. S.: Gonadal dysfunction in uremic men: a study of the hypothalamo-pituitary-testicular axis before and after renal transplantation. *Am. J. Med.*, 58: 655, 1975.
28. Poggi, U. I.; Arguelles, A. E.; Rosner, J.; de Laborde, N. P.; Cassin, J. H.; Volmer, M. C.: Plasma testosterone and serum lipids in male survivors of myocardial infarction. *J. Steroid Biochem.*, 7: 229, 1976.
29. Edwards, E. A.; Hamilton, J. B.; Duntley, S. Q.: Testosterone propionate as a therapeutic agent in patients with organic disease of the peripheral vessels. *N. Engl. J. Med.*, 220: 865, 1939.
30. Phillips, G. B.: Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease. *Am. J. Med.*, 65: 7, 1978.
31. Baker, H. W.; Burger, H. G.; de Kretser, D. M.: Changes in the pituitary-testicular system with age. *Clin. Endocrinol.*, 5: 349, 1976.