



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

ALTERACIONES LIPÍDICAS EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO

LIPID ALTERATIONS IN THE
NEPHROTIC SYNDROME

Alumna: Sabina Gimeno Mingueza

Tutor: José María Peña Porta
Departamento: Medicina (Nefrología)

FACULTAD DE MEDICINA

Mayo 2020

ÍNDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT	5
2. PALABRAS CLAVE/KEY WORDS	7
3. OBJETIVOS	7
4. MATERIAL Y MÉTODOS	8
5. INTRODUCCIÓN	9
a. SÍNDROME NEFRÓTICO.....	9
i. Generalidades	
ii. Etiología	
iii. Signos y síntomas	
iv. Diagnóstico	
v. Tratamiento	
b. DISLIPEMIA.....	12
i. Fisiopatología en el síndrome nefrótico	
ii. Relación entre albúmina y lípidos	
iii. Relación entre proteinuria y lípidos	
iv. Índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito	
v. Consecuencias clínicas	
vi. Tratamiento de la dislipemia	
6. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	21
7. DISCUSIÓN.....	31
8. CONCLUSIONES	35
9. BIBLIOGRAFÍA	36

1. RESUMEN Y ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: Las alteraciones lipídicas suelen acompañar al síndrome nefrótico (SN). Se debate en la literatura su fisiopatología.

Objetivo y métodos: Analizar las alteraciones lipídicas en la presentación del SN, así como su evolución, en una amplia cohorte de pacientes atendidos en el Servicio de Nefrología de un hospital de tercer nivel.

Resultados: Analizamos 111 brotes de SN correspondientes a 76 pacientes. 58 presentaron un solo brote. 18 pacientes (25,35 %) presentaron 2 o más brotes. El 63,1 % eran varones. Edad media $54,76 \pm 18,46$ años (17- 85). Charlson $2,62 \pm 2,43$ puntos (0-8). Biopsia renal en el primer brote (67 pacientes): 21 membranosa, 11 cambios mínimos, 17 glomerulonefritis mesangial, 8 glomerulosclerosis segmentaria y focal, 1 nefropatía IgA, 1 no concluyente.

El 90,1 % presentaban colesterol elevado (> 200 mg/dL). El 73 % presentaban colesterol LDL alto (> 160 mg/dL). El 72,1 % presentaban triglicéridos (TG) elevados (> 150 mg/dL). El 47,75 % presentaban índice aterogénico elevado (>5).

Niveles medios a la presentación: colesterol total 338.07 ± 111.61 mg/dL; colesterol HDL 67.92 ± 25.46 mg/dL; colesterol LDL 227.76 ± 99.28 mg/dL; TG 215.48 ± 97.27 mg/dL; índice aterogénico 5.12 ± 2.47 . Los pacientes con dislipemia previa como antecedente, presentaron menores niveles de colesterol.

Existe correlación significativa tanto entre el colesterol total como el colesterol LDL, con la albúmina sérica. Existe correlación entre TG tanto con la albúmina como con la proteinuria. Existe correlación inversa significativa entre índice neutrófilo/linfocito (INL) y colesterol total y colesterol LDL. Los pacientes con fracaso renal agudo (FRA) o con enfermedad renal crónica (ERC) previa presentaron de modo significativo menores cifras de colesterol.

En el análisis multivariante, la albúmina sérica y el índice de Charlson se asociaron con el colesterol total y LDL y los TG estaban asociados a la albúmina sérica y la proteinuria.

En la evolución, colesterol total y TG mejoraron significativamente con la remisión del SN.

Conclusiones: Al igual que en otras series, detectamos una elevada prevalencia de alteraciones lipídicas en nuestros pacientes afectados de SN. La hipoalbuminemia se asocia de modo independiente con los niveles de colesterol y TG. Las alteraciones lipídicas mejoran de modo paralelo a como lo hace el SN.

ABSTRACT

Introduction: Lipid disorders often accompany nephrotic syndrome (NS). Its physiopathology is debated in the literature.

Objective and methods: To analyse lipid alterations in the presentation of the NS, as well as its evolution, in a large cohort of patients treated in the Nephrology Service of a third level hospital.

Results: 111 SN outbreaks were analysed from 76 patients. 58 had a single outbreak. 18 patients (25.35%) had 2 or more outbreaks. 63.1% were male. Average age 54.76 ± 18.46 years (17-85). Charlson 2.62 ± 2.43 points (0-8). Renal biopsy in the first outbreak (67 patients): 21 membranous, 11 minimal changes, 17 mesangial glomerulonephritis, 8 segmental and focal glomerulosclerosis, 1 IgA nephropathy, 1 inconclusive.

90.1% had high cholesterol (> 200 mg/dL). 73% had high LDL cholesterol levels (> 160 mg/dL). 72.1% had high triglycerides (TG) levels > 150 mg/dL. 47.75% had a high atherogenic index (>5).

Mean levels at presentation: total cholesterol 338.07±111.61mg/dL; HDL cholesterol 67.92±25.46 mg/dL; LDL cholesterol 227.76±99.28 mg/dL; TG 215.48±97.27mg/dL; atherogenic index 5.12±2.47. Patients with previous dyslipidaemia had lower cholesterol levels. There is a significant correlation between total cholesterol and LDL cholesterol, with serum albumin.

There is a correlation between TG and albumin and proteinuria. There is a significant inverse correlation between neutrophilic/lymphocyte index (INL) and total and LDL cholesterol. Patients with acute kidney failure (ARF) or previous chronic kidney disease (CKD) had significantly lower cholesterol.

In multivariate analysis, serum albumin and Charlson index were associated with total and LDL cholesterol and TG were associated with serum albumin and proteinuria. In evolution, total cholesterol and TG improved significantly with SN remission.

Conclusions: As in other series, we detected a high prevalence of lipid alterations in our patients affected by NS. Hypoalbuminemia is independently associated with cholesterol and IG levels. The lipid alterations improve in a parallel way as the SN does.

2. PALABRAS CLAVE / KEY WORDS

Síndrome nefrótico; dislipemia.

Nephrotic syndrome; dyslipidaemia.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Hacer una descripción de las alteraciones lipídicas en una serie de pacientes afectos de síndrome nefrótico

Objetivos secundarios:

- Describir el porcentaje de pacientes afectos de alteraciones lipídicas (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevación del índice aterogénico, niveles de LDL, niveles de HDL) en el brote de síndrome nefrótico
- Estratificar los resultados en función de: sexo, grupos de edad, comorbilidad, presencia de fracaso renal agudo y su estadio, presencia de enfermedad renal crónica y su estadio y anatomía patológica de la biopsia renal.
- Analizar las correlaciones existentes entre los niveles séricos de lípidos con la proteinuria, los niveles de albúmina sérica, anatomía patológica y marcadores de disfunción endotelial (índice neutrófilo/linfocito; índice plaqueta/linfocito).
- Describir la evolución de las alteraciones lipídicas en función de la evolución del brote de síndrome nefrótico.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio es un análisis clínico-epidemiológico de 111 brotes de Síndrome Nefrótico atendidos en el Servicio de Nefrología del H.C.U Lozano Blesa. Estos episodios proceden de 76 pacientes que consultan durante el período comprendido entre enero de 2017 y enero de 2020. Los pacientes tienen una edad comprendida entre 17 y 85 años.

La base de datos se comenzó a elaborar a partir de 2017 con todos los casos nuevos que se producían. No obstante, dado que el Síndrome Nefrótico es un proceso que puede cursar en brotes, cuando un paciente presentaba un brote que no era el primero, también se revisaban de modo retrospectivo los brotes previos de ese paciente concreto que se habían producido en años anteriores.

Posteriormente, para aumentar el tamaño muestral, se revisaron de modo retrospectivo todos los pacientes a los que se había realizado una biopsia renal desde 2008 y se incluyeron aquellos a los que la biopsia se realizó debido a un síndrome nefrótico. Los datos obtenidos fueron introducidos en la aplicación informática IBM SPSS Statistics® para su correcta organización y posterior análisis. Se aplicaron los siguientes métodos estadísticos: Las variables categóricas se analizaron mediante el test de Chi-cuadrado. Si las condiciones requeridas para la utilización del test no se cumplían se sustituyó por el test exacto de Fisher.

Se utilizó el test de la “t de Student” en la comparación de variables cuantitativas con distribución normal. En el caso de que la variable no presentase una distribución normal, se sustituyó por el test no paramétrico de Mann Whitney. Para la comparación de medias de más de dos grupos se utilizó la técnica del Análisis de la Varianza (ANOVA) con contrastes a posteriori (prueba de Scheffé) o la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Para analizar la correlación entre variables cuantitativas se utilizó el índice de Pearson, en el caso de que la variable no presentase una distribución normal, se sustituyó por el índice de Spearman. Mediante un análisis multivariante de regresión múltiple se analizaron las variables que de modo independiente eran predictoras de los niveles de colesterol y triglicéridos.

En este estudio sólo se recogen variables que corresponden a la práctica clínica habitual aplicada en este tipo de pacientes. Las analíticas corresponden a las que se realizan de modo rutinario en estos pacientes. La base de datos se ha ido incrementando constantemente conforme se detectaban nuevos casos.

Las variables utilizadas en el estudio son:

- Edad (Años Cumplidos)
- Sexo (Hombre o Mujer)
- Índice de Comorbilidad de Charlson
- Anatomía patológica de la biopsia renal
- Colesterol total (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dl)
- Colesterol HDL (mg/dl)
- Colesterol LDL (mg/dl)
- Índice aterogénico: Colesterol total/colesterol HDL.
- Albúmina sérica (g/L)
- Proteinuria (g/24h)
- Índice neutrófilo/linfocito
- Índice plaqueta/linfocito

5. INTRODUCCIÓN

A. SÍNDROME NEFRÓTICO

i. Generalidades

El síndrome nefrótico es una patología producida por una enfermedad glomerular en la cual se aumenta la permeabilidad glomerular, que se traduce en un incremento de la proteinuria. Esta pérdida se define como superior a 3,5 g/día/1,73 m² en adultos y 40 mg/h/m² en niños. La elección de estas cifras se debe a que se ha visto que, con cifras superiores a éstas, los pacientes presentan proteinuria, edemas periféricos, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia.¹

Esta enfermedad se presenta más comúnmente en individuos jóvenes. Es una de las causas más frecuentes de indicación de biopsia renal tanto en la edad adulta como en niños.²

La hipoalbuminemia ya sea como factor desencadenante o como factor asociado, tiene un papel importante en el pronóstico.

	NIÑOS	ADULTOS
PROTEINURIA	> 40 mg/m ² /h o >1 g/m ² /día (uPCR ≥ 200 mg/mmol)	>3.5 gramos/24 horas
HIPOALBUMINEMIA	≤ 25 g/dL	< 30 g/dL
EDEMA	SI	SI
hiperlipemia	VARIABLE	VARIABLE

Fuente: J Am Soc Nephrol. 2016. Síndrome nefrótico.
Autor: Erick Valarezo R.

Figura 1. Principales características del síndrome nefrótico en niños y adultos

ii. Etiología

Existe una gran variedad de lesiones glomerulares y de agentes etiológicos que pueden originar un síndrome nefrótico. Las lesiones que más se asocian se exponen en la Figura 2.²

La nefropatía diabética es sin duda la causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos y muchas veces se acompaña de retinopatía proliferativa.²

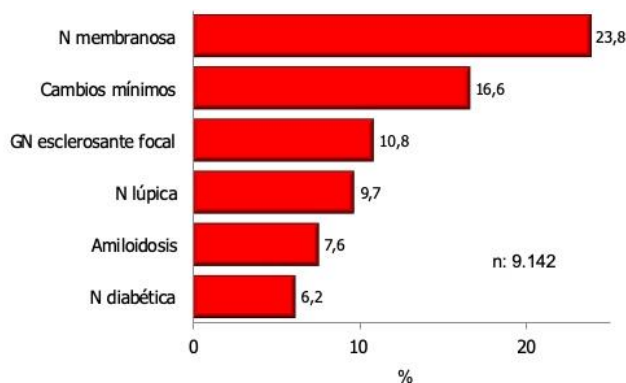


Figura 2. Causas del síndrome nefrótico biopsiado.

iii. Signos y síntomas

Los principales signos y síntomas que se dan en los pacientes con síndrome nefrótico son:

Proteinuria e hipoalbuminemia. Existe un aumento en la permeabilidad glomerular que es consecuencia de las alteraciones de la barrera de filtración glomerular. Aumenta el tamaño de los poros y se produce una pérdida de la electronegatividad de la barrera de filtración. La hipoalbuminemia tiene lugar si la tasa de síntesis hepática de albúmina es inferior a las pérdidas urinarias de ésta.^{3,4}

Edema. El cual tiene dos mecanismos: uno debido a la hipoalbuminemia y otro debido a la disfunción tubular. En el primer caso y debido a esta hipoalbuminemia hay un descenso de la presión oncótica y, por tanto, aumenta el líquido en el intersticio, produciéndose el edema. En el segundo caso, hay una resistencia tubular a los péptidos natriuréticos, con lo que se retiene sodio, hay una expansión del volumen plasmático y debido a la baja presión oncótica se forma el edema.³

Dislipemia. Al aumentar la depuración renal de proteínas, se excretan también lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la Lecitín Colesterol Aciltransferasa (LCAT) la cual sintetiza a la primera. La actividad de la Lipoproteinlipasa (LPL) disminuye y por lo tanto la degradación de VLDL y quilomicrones es menor, aumentándose los niveles de triglicéridos. Debido a una presión oncótica baja, se aumenta la síntesis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y además también la actividad de la CoA reductasa que interviene en la síntesis del colesterol.^{1,3,4}

Las complicaciones más frecuentes que pueden encontrarse son:

Tromboembolismo. Las proteínas que intervienen en la cascada de la coagulación también se ven afectadas al ser eliminadas por vía renal. Esto se traduce en un desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes, se elimina antitrombina II y factor de Von Willebrand y, en cambio, el fibrinógeno aumenta debido a que por su peso molecular no se filtra. Esto genera un estado de **hipercoagulabilidad**.⁵

Infecciones. Los pacientes con síndrome nefrótico tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones debido a una disminución de la IgG y del factor B del sistema del complemento por su pérdida en orina. Las infecciones más comunes de estos tipos de pacientes son: peritonitis, infecciones pulmonares y meningitis.^{3,4}

iv. Diagnóstico

En una primera evaluación, en estos pacientes se recoge la orina de 24 h para evaluar la proteinuria. Se realiza también un estudio de la función renal, función tiroidea, perfil lipídico, coagulación, hemograma, inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, ANCA's, medición de niveles de complemento y serología para hepatitis viral y VIH.⁶

Con todo esto, la proteinuria superior a 3,5 g/día/1,73 m² es diagnóstica de síndrome nefrótico. En la analítica también encontraremos una hipoalbuminemia (<2,5 g/dl) y una hiperlipidemia severa (colesterol total >385 mg/dL).⁶

El síndrome nefrótico requiere, en general, una **biopsia renal** para llegar a un diagnóstico. Las excepciones para no biopsiar son: nefropatía diabética en paciente diabético de larga evolución y afectación de otros órganos, amiloidosis con presencia de tejido amiloido en grasa subcutánea y se valorará en el síndrome nefrótico en los niños, ya que el diagnóstico más probable es la nefropatía de cambios mínimos.⁷

v. Tratamiento

Además del tratamiento del propio síndrome, se debe tratar la enfermedad subyacente que cause el síndrome nefrótico.

El principal objetivo es disminuir los edemas y prevenir las complicaciones asociadas a este síndrome. Para ello, se van realizando analíticas en las que se va controlado, sobre todo: sodio, potasio, pH, bicarbonato, creatinina, aclaramiento de creatinina, proteinuria e iones en orina. El peso corporal también es un importante marcador para poder evaluar la evolución y la eficacia del tratamiento.³

Es importante un **reposo en cama** para una mayor eliminación de los edemas. Sin embargo, no es conveniente un encamamiento continuo por las complicaciones tromboembólicas que podría suponer.⁹

Se aconseja una restricción de sal en la **dieta** y un control de la cantidad de agua ingerida. Antes se aconsejaba una dieta hiperproteica, sin embargo, se ha visto que se aumentaba la proteinuria. Por ello, en la actualidad se recomienda una dieta equilibrada normoproteica baja en grasas.⁹

El uso de **diuréticos** está aconsejado en pacientes con edemas importantes. Se empieza usando diuréticos que actúan en el asa de Henle (furosemida). En el caso de hipoalbuminemia grave, se administra también albumina de manera conjunta. Si hubiese resistencia a los diuréticos de asa, se asociarían tiacidas. En caso de anasarca resistente a diuréticos, se considera como opción de tratamiento la ultrafiltración o hemodiálisis.^{3,9}

Además de estos fármacos, se deben emplear hipotensores si la **tensión arterial** está **elevada**. Para ello, se usan los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ya que tienen efecto antiproteinúrico. Por este efecto se propone su empleo también en pacientes normotensos.³

Debido a las altas concentraciones de colesterol, se debe administrar también un fármaco **hipolipemiante**, que suele ser una estatina. (Esto se explicará detalladamente más adelante en el apartado de tratamiento de la dislipemia).⁹

Se deben tomar medidas preventivas del **tromboembolismo** por el riesgo de hipercoagulabilidad característica de este síndrome. Sin embargo, no se indica profilaxis de la enfermedad tromboembólica de forma generalizada, sino que se debe individualizar. Así pues, se debe pautar heparinas de bajo peso molecular a todos los pacientes encamados con síndrome nefrótico.^{5,9}

B. DISLIPEMIA

i. Fisiopatología de los lípidos en el síndrome nefrótico

Muchos estudios arrojan que existen numerosos factores que influyen sobre el metabolismo lipídico, como podrían ser los fármacos, las enfermedades subyacentes, la edad, factores nutricionales o el grado de afectación renal previo.

El síndrome nefrótico causa una alteración de los lípidos y del metabolismo de las lipoproteínas y se manifiesta como unos valores anormales de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas en plasma, incluidas las proteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y alta densidad (HDL). El hallazgo más característico de la dislipemia en el síndrome nefrótico es la hipercolesterolemia. Y esta elevación es mayor cuanto más severo sea el síndrome. Los triglicéridos se elevan de forma menos constante y dependen más de la proteinuria y de la hipoalbuminemia.¹⁰

La gran mayoría de los estudios indican que existe un aumento en las fracciones VLDL, IDL y LDL, así como también del colesterol ligado a cada una de ellas. Cuando el síndrome nefrótico es más severo, se produce un aumento más marcado en las VLDL e IDL que en las LDL.¹⁰

Las lipoproteínas participan en tres vías, en las cuales son las responsables del transporte y generación de los lípidos del organismo. Estas vías son: la vía exógena, la vía endógena y la vía reversa del transporte del colesterol. Tanto la cantidad como la composición y la función de las lipoproteínas están afectadas en el síndrome nefrótico. Estos cambios son debidos a su biosíntesis y en mayor medida a la disminución en el aclaramiento, regulado por diferentes enzimas. El funcionamiento deteriorado de estas enzimas podría deberse a la pérdida de sus factores de activación en la orina.¹¹

1	Aumento de la síntesis de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas en el hígado
2	Hipoalbuminemia, ya que la albúmina transporta el colesterol en el torrente sanguíneo
3	Disminución de la actividad de la lipasa (lipoproteína) que normalmente facilita la maduración de las LDL a partir de VLDL
4	Deficiencia de la lecitina - colesteril - aciltransferasa (LCAT) a través de pérdidas urinarias que impiden el desarrollo normal de HDL

Fuente: Nat Rev Nephrol. 2016. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease.

Autor: Erick Valarezo R.

Figura 3. Mecanismos de la hiperlipemia en el síndrome nefrótico.

Triglicéridos, VLDL y ácidos grasos.

Las lipoproteínas son las principales transportadoras de lípidos en el plasma y están involucradas tanto en la vía exógena como endógena del transporte reverso del colesterol, por lo tanto, son las vías responsables de la producción y transporte de lípidos.

Los niveles de **IDL y VLDL** están incrementados en los pacientes con síndrome nefrótico. Esto es debido principalmente al deterioro del aclaramiento que a su vez se debe a una deficiencia de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y una disminución la actividad de la lipasa hepática en las células endoteliales y en los tejidos adiposos y musculares.^{11,12}

La unión de las Lipoproteínas al proteoglicano heparán sulfato en las células endoteliales ocurre gracias a una proteína receptora (GPIHBP1), la cual está disminuida en pacientes con síndrome nefrótico, por lo que, al estar esta proteína disminuida, se produce un acúmulo de **VLDL**.^{11,12}

Los triglicéridos y fosfolípidos se hidrolizan en los quilomicrones por la lipoproteína lipasa. En condiciones normales, esta lipoproteinlipasa da lugar a una liberación de ácidos grasos libres que serán aclarados de la sangre gracias a su unión con la albúmina. Al haber una deficiencia de la actividad de la LPL, tanto los triglicéridos como los fosfolípidos se acumulan en el plasma. Además, habría un aumento de la Apo-CII en los pacientes con síndrome nefrótico que es necesario para la acción de esta enzima. En cambio, aumentaría la Apo-CIII, la cual es un inhibidor competitivo para la LPL.^{10,12}

La **hipertrigliceridemia** es otro de los asuntos importantes en la dislipemia del síndrome nefrótico. Niveles elevados de plasma de Angiopoyetina 4, un ya conocido inhibidor de la lipoproteína lipasa (LPL) son esenciales para el desarrollo de hipertrigliceridemia en síndrome nefrótico. Esto se ha podido comprobar ya que los niveles de triglicéridos en plasma no aumentan en ratones nefróticos que carecen de Angiopoyetina 4.¹²

El metabolismo de los **ácidos grasos** también está alterado en el síndrome nefrótico ya que están aumentadas las enzimas implicadas en la síntesis de ácidos grasos, incluidas las AcetilCoA carboxidasa y la enzima ácido graso sintetasa.¹⁰

Colesterol LDL

El aumento en la producción y la disminución del catabolismo de las LDL en los pacientes con síndrome nefrótico contribuye a un aumento tanto de las LDL como del colesterol total. Además, el aumento de la expresión de la proteína PCSK9 resulta en un aumento de la degradación de los receptores de LDL en el hígado que se traduce en una disminución de la captación de LDL por el hepatocito y, por lo tanto, un aumento de las LDL en plasma.^{11,13}

La **hipercolesterolemia** y el aumento de los niveles de LDL se producen conjuntamente con un aumento de la actividad y la expresión de la encima AcetilCoA T2, que se encarga de aumentar la esterificación del colesterol y de una reducción de los niveles intracelulares del colesterol, aumentando así sus niveles en plasma.^{11,13}

La síntesis del colesterol por la vía de HMG-CoA también está aumentada, así como también los niveles de oxidación de los LDL (ox-LDL) mediados a la lipoproteína A, la cual está aumentada en el síndrome nefrótico.^{11,13}

La acumulación de las LDL, IDL oxidadas y los remanentes de los quilomicrones simulan monocitos y macrófagos ya que liberan citoquinas proinflamatorias y quimiocinas que aceleran la inflamación y, por lo tanto, promueven la progresión a Enfermedad Renal Crónica.¹²

Colesterol HDL

Los niveles de colesterol HDL pueden ser muy variables en los pacientes con síndrome nefrótico, a pesar de esto, los niveles de HDL en relación al colesterol total están frecuentemente disminuidos. Estos valores bajos se encuentran más frecuentemente cuando la albúmina sérica está muy disminuida. El HDL es la principal lipoproteína implicada en el flujo de salida del colesterol de los órganos periféricos, así como en la entrega de colesterol a los hepatocitos para

convertirlos en ácidos biliares, por lo que su disminución supondría un incremento en el riesgo aterosclerótico de estos pacientes.¹⁰

Debido a que el tamaño de la molécula de colesterol HDL es similar al tamaño de la albúmina, se produce una excreción anormalmente elevada de HDL a través de la membrana glomerular dañada. Esta excreción sería mayor que la síntesis de HDL producida en el hepatocito. Esta disminución del colesterol HDL supondría una menor transferencia de apo-CII a las VLDL, la cual es necesaria para el aclaramiento de las LDL.¹⁰

En el síndrome nefrótico, hay un cambio en la relación colesterol HDL que se observa en el colesterol total. La maduración de HDL3 a HDL2 se ve afectada. Esto daría lugar a una disminución en la hidrólisis de las VLDL. Este mecanismo sugiere que el transporte inverso de colesterol deteriorado podría ser un componente clave del síndrome nefrótico y contribuir a sus complicaciones vasculares asociadas.¹²

Varios estudios demuestran una disminución de la actividad de la lecitin-aciltransferasa (LCAT), esto se debería a una mayor excreción por la orina o por una disminuida eliminación de la lisolecitina, la cual se encontraría en cantidades mayores y produciría una disminución de la actividad de la LCAT. La disminución de la LCAT da como resultado una menor esterificación del colesterol y por lo tanto un menor transporte de éste por las partículas HDL.¹¹

Así mismo, enzimas como la proteína de transferencia de éster de colesterol de plasma (CETP) se activan, contribuyendo así a la generación de HDL6 inmaduro y reduciendo el flujo de colesterol.¹¹

Nefrosis lipoidea y podocitos

Es importante considerar la evidencia que sugiere que el metabolismo lipídico alterado podría tener un papel fisiopatológico en el síndrome nefrótico.

Aunque la asociación entre el **metabolismo lipídico alterado** y la proteinuria se ha estudiado ampliamente, no está claro si la dislipidemia realmente contribuye a ser una de las **causas** de la **enfermedad renal**. Los datos de algunos estudios de glomeruloesclerosis segmentaria focal respaldan el hecho de que la acumulación de lípidos en las células glomerulares podría contribuir a desarrollar proteinuria.¹⁴

De hecho, se ha visto que el tratamiento con aféresis de las LDL es una medida efectiva para reducir la proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico refractario.

Una consideración importante en el tratamiento del síndrome nefrótico es que muchos de los **tratamientos** en sí mismos **contribuyen** al **metabolismo** anormal de los **lípidos**. Los datos sobre la eficacia de los glucocorticoides para el tratamiento de la dislipidemia no son concluyentes; algunos datos observacionales en adultos sugieren que los glucocorticoides tienen sólo un efecto mínimo sobre los niveles de lípidos en suero, mientras que varios estudios transversales en pacientes demostraron que la administración de dosis altas de corticosteroides se asocia con niveles elevados de LDL y triglicéridos.^{10,14}

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la interpretación de estos estudios se complica por el hecho de que muchos de los pacientes también tenían afectación renal. Los glucocorticoides también aumentan los niveles de VLDL directamente (a través de una mayor producción hepática) e indirectamente (a través de una mayor resistencia a la insulina periférica).¹⁴

En la figura 4 se observa la fisiopatología de los diferentes lípidos en el síndrome nefrótico. Las lipoproteínas son las encargadas del transporte de los lípidos en la sangre. Tanto los triglicéridos como las distintas formas de colesterol contienen apolipoproteínas, dando lugar a las lipoproteínas. Las lipoproteínas más importantes son lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL).¹⁰

En el síndrome nefrótico aumenta la PCSK9, la cual disminuye a la LDLR, así como también la actividad de la lipasa hepática. Aumenta el colesterol HDL inmaduro y los triglicéridos debido a la disminución de la lipoproteinlipasa. También se produce una menor captación de los lípidos en el músculo, tejido adiposo y otros tejidos. Todo esto se traduce en un aumento del colesterol total y LDL circulante, así como también de las IDL y VLDL.¹⁰

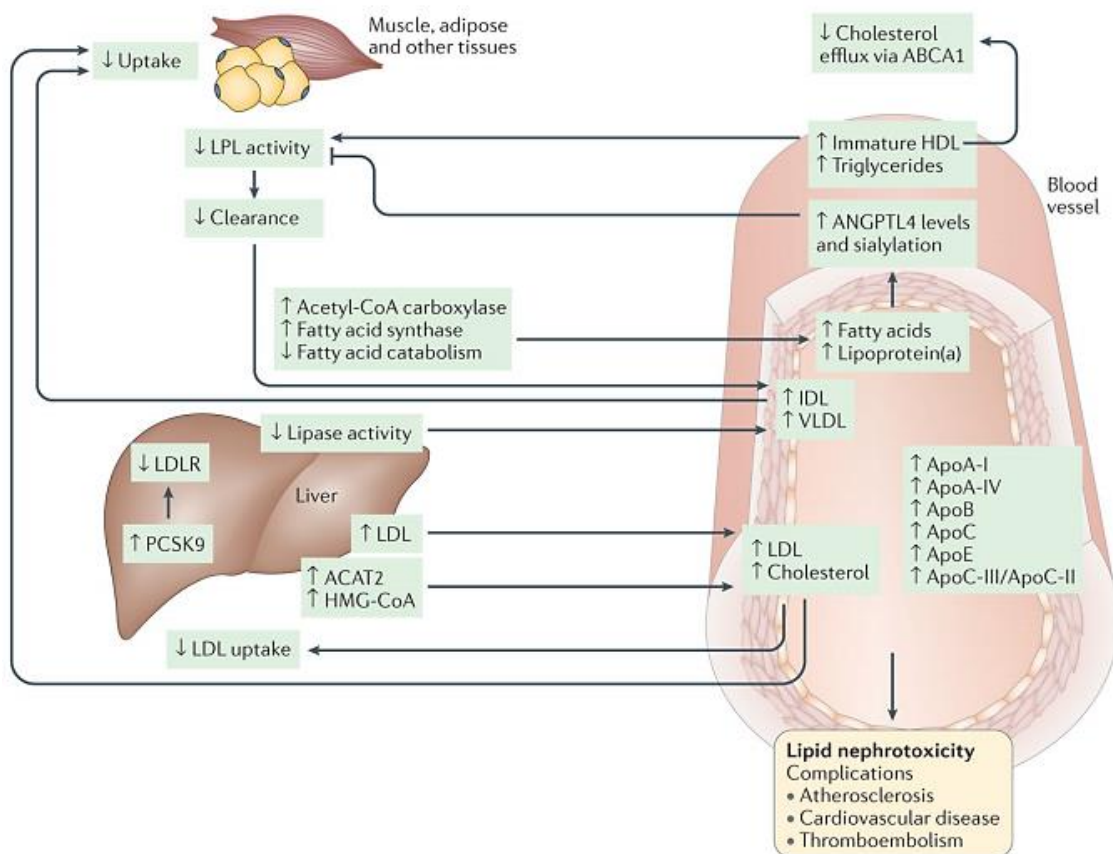


Figura 4. Fisiopatología de la dislipemia en el síndrome nefrótico⁽¹⁰⁾

ii. Relación entre albúmina y lípidos

La albúmina plasmática está disminuida y su síntesis está aumentada en los pacientes con síndrome nefrótico. Los altos niveles de lípidos, especialmente de colesterol, son inversamente proporcionales a los niveles o a la concentración de albúmina.¹¹

Aunque hay evidencias que sugieren que la reducción de la concentración de albumina extracelular regula la síntesis hepática de apolipoproteínas y la lipogénesis, no se conoce bien el mecanismo dentro del hepatocito. Se cree que la hipoalbuminemia estimula la síntesis hepática de albúmina y otras proteínas plasmáticas, incluidas las apolipoproteínas. Se ha propuesto que la síntesis de lípidos ocurre en paralelo y como consecuencia de la hipoalbuminemia. Este aumento de la síntesis en el hígado y la reducción del catabolismo de los lípidos juegan un papel esencial en la dislipidemia, pero esta última podría ser la causa más importante de hiperlipidemia.^{15,16}

Por otra parte, la albúmina es la encargada del transporte de los ácidos grasos para su aclaramiento. En el síndrome nefrótico la concentración de albúmina está disminuida y el aclaramiento de los ácidos grasos, por consiguiente, es menor, aumentándose la concentración de ácidos grasos libres en el plasma.¹⁵

Sin embargo, no todas las lipoproteínas están aumentadas, sugiriendo así que su síntesis está regulada independientemente. Además, la hiperlipidemia se ha encontrado en pacientes nefróticos sin un incremento de la síntesis de albúmina. También se ha visto que esta relación de altos valores de lípidos con bajos niveles de albúmina, no aparece en algunos estudios y en cambio aparece una disminución de la lipogénesis hepática cuando se eleva la presión oncótica con dextrano. Esto podría indicar que podría no ser la albúmina la implicada, si no la disminución de la presión oncótica la que sea la responsable del aumento de la síntesis de lipoproteínas.¹⁶

Se ha visto en ensayos con ratas con síndrome nefrótico que cuando la proteinuria se reduce con enalapril, tanto el colesterol como los triglicéridos disminuyen, aunque se mantenga la síntesis de albúmina. Por lo tanto, no se sabe aún con certeza la relación entre la hiperlipidemia y el nivel de síntesis de albúmina.¹²

iii. Relación entre proteinuria y lípidos

En primer lugar, la proteinuria tiene lugar debido a una destrucción de los podocitos del glomérulo (>20%) y esto conduce a la aparición de una glomeruloesclerosis y pérdida progresiva de la función renal. Como ya se ha comentado, estos cambios en los lípidos y las lipoproteínas séricas en pacientes con síndrome nefrótico son principalmente el resultado de su depuración alterada y, en menor medida, su biosíntesis alterada.^{11,12}

Se ha visto que, con grados más severos de proteinuria, hay una menor concentración de la enzima lecitina-colesteril-acetiltransferasa (LCAT), la cual se perdería por orina. Esto supondría una desregulación en su actividad y por lo tanto afectaría negativamente a la maduración del colesterol HDL, acumulándose en plasma niveles de colesterol HDL inmaduros.^{11,15}

Un estudio en ratas determinó que la Angiopoyetina 4 reduce la proteinuria en roedores nefróticos al unirse a una proteína presente en las células endoteliales glomerulares. Esta enzima también se encarga de inhibir la lipoproteína lipasa, por lo que niveles altos producirían hipertrigliceridemia. Los altos niveles de esta enzima en los pacientes con síndrome nefrótico podrían ser la relación entre los niveles de triglicéridos y la proteinuria.¹¹

Aunque el síndrome nefrótico puede afectar la síntesis de LDL, los niveles de la mayoría de las lipoproteínas que contienen ApoB se alteran debido a la disminución del aclaramiento.

Algunos estudios muestran que el metabolismo de la albúmina está relacionado con la hiperlipidemia en el síndrome nefrótico; sin embargo, en otros se ha cuestionado la relación entre la lipogénesis hepática y la síntesis de albúmina, en los que se evidencia que la litogénesis hepática y por tanto la hiperlipidemia, estaría relacionada con la proteinuria y no con la síntesis de albúmina en el hígado. Por lo que la presencia y la gravedad de la proteinuria, así como otros factores asociados, serían determinantes en la aparición de trastornos lipídicos.¹²

iv. Índice neutrófilo/linfocito y plaqueta linfocito

Actualmente se usan los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) como marcadores de inflamación, daño endotelial y predictor de mortalidad.

En los vasos sanguíneos, los neutrófilos actúan en el endotelio liberando proteínas para reclutar y activar células inflamatorias. También participarían en la desestabilización de la placa aterosclerótica. Se ha detectado la presencia de neutrófilos en lesiones tempranas de aterosclerosis. En un ambiente hiperlipémico, se ha visto que los neutrófilos pueden acabar empeorando el endotelio, ya que ayudarían a crear un entorno proinflamatorio y disminuirían la vasodilatación.^{17,18,19}

A parte de su función hemostática y protrombótica, las plaquetas también interactúan con las células inmunológicas, sobre todo con los leucocitos y las células endoteliales. Cuando hay inflamación, se inhibe el efecto antiadhesivo de las plaquetas y éstas interactúan más con el endotelio, produciéndose así una respuesta inflamatoria. En la placa aterosclerótica, interactúan leucocitos y plaquetas dando lugar a un reclutamiento celular.^{18,19}

En cuanto a los linfocitos, se ha visto que la presencia de colesterol LDL oxidado estimularía las células dendríticas que conducirían las células T a una estirpe proaterogénica (Th1 o Th17). En cambio, los linfocitos Th2, así como los CD4 se consideran factores antiinflamatorios.^{18,19}

Teniendo en cuenta estos mecanismos de acción, los índices INL e IPL son unos marcadores del desequilibrio inflamatorio, en el que existiría un aumento de células proinflamatorias (neutrófilos y plaquetas) sobre las células antiinflamatorias (Linfocitos CD4).

En estudios como en el de Emin Murat Akbas et al. se establece una relación entre la albuminuria y el INL, así como también con el IPL, cuanto más inflamación, medida con los índices INL e IPL, más pérdida de albumina por orina se producía. Esta relación podría atribuirse al aumento de la inflamación y la disfunción endotelial deteriorada en los pacientes con síndrome nefrótico.²⁰

En el estudio de Tonyali et al. se encontró que existía una correlación negativa entre el INL y la tasa de filtrado glomerular y, por lo tanto, valores altos de INL o IPL se relacionarían con una mayor progresión a Enfermedad renal crónica.²¹

Se considera que existe un riesgo significativamente elevado cuando los valores de INL son mayores a 3.5. En cuanto al IPL, no hay unos valores claros para los que se asociaría un mayor riesgo de mortalidad, pero estarían aproximadamente en valores mayores de 300 o menores de 100.²²

v. Consecuencias clínicas

El aumento del colesterol y triglicéridos, junto con una disminución del colesterol HDL sugiere que los pacientes con síndrome nefrótico tienen un riesgo cardiovascular mayor que la población general. Se ha observado también que los pacientes que debutaban con dicho síndrome, presentaban ya una patología con un incremento de la aterosclerosis, como pueden ser la diabetes mellitus o la hipertensión arterial. ⁴

También habría que tener en cuenta que muchos de los pacientes que tuvieron un síndrome nefrótico, presentaban enfermedad renal crónica y estaban en tratamiento con esteroides, los cuales modifican el metabolismo de las lipoproteínas.

Hay numerosas consecuencias de la dislipemia en general y en los pacientes con síndrome nefrótico en particular. La dislipemia se traduce una aceleración de la **aterosclerosis**, así como también un aumento en el riesgo de infarto del miocardio o infarto cerebrovascular. El mecanismo de la aterosclerosis no se ha descrito completamente, pero se cree que la lipoproteína de baja densidad oxidada (ox-LDL) se considera actualmente el factor de aterogenia más importante y la causa clave de daño en las células endoteliales. El ox-LDL surge al oxidarse las partículas de LDL cuando penetran en el endotelio arterial, lo cual podría deteriorar las células endoteliales y facilitar la entrada de partículas en el espacio subcutáneo. ¹³

En el contexto del síndrome nefrótico, la dislipemia quizás tenga un papel en el riesgo incrementado de **trombosis** asociada a este síndrome. La aterosclerosis está acompañada de la hiperactividad de las plaquetas que incrementan el riesgo de trombosis. Además, el aumento de la síntesis de factores protrombóticos, la administración de diuréticos y glucocorticoides y la disminución de los niveles de antitrombina III, proteína C y proteína S agravan aún más la hipercoagulabilidad, aumentando el riesgo de complicaciones tromboembólicas y cardiovasculares. ⁵

Enfermedad renal crónica y dislipemia

La dislipemia durante el síndrome nefrótico está claramente asociada a un incremento en el riesgo de nefrotoxicidad, la cual se puede manifestar como una enfermedad progresiva renal. Esta hiperlipemia puede dar lugar a una **glomeruloesclerosis**, debida al daño producido en los podocitos o en las células mesangiales. Esta glomeruloesclerosis promueve aún más daño renal, y posteriormente acelera la progresión de la enfermedad renal que conduce a insuficiencia renal y muerte. La disfunción endotelial inducida por lípidos puede dar lugar a modificaciones en el tono vascular y al aumento de la presión glomerular, lo que podría alterar aún más la biología de las células mesangiales. ¹³

Además, otras lipoproteínas y la resorción de albúmina filtrada causan acumulación de lípidos y citotoxicidad en las células epiteliales tubulares proximales, lo que podría conducir a la pérdida de nefronas y enfermedad renal crónica progresiva. Por lo tanto, la dislipidemia causa una lesión renal, que, si no se interrumpe, contribuye a la Enfermedad Renal Crónica progresiva y, en última instancia, el desarrollo de enfermedad renal terminal en algunos pacientes. ¹³

vi. Tratamiento de la dislipemia

Actualmente no existen unos criterios a partir de los cuales se debe empezar a tratar a los pacientes con síndrome nefrótico, por lo que se considera que “deben de seguir las pautas que se aplican a aquellos con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular”. Las ventajas e inconvenientes del tratamiento deben de considerarse individualmente en cada caso.¹¹

Inicialmente se recomienda **cambios en el estilo de vida** centrándose en la dieta. Una dieta vegetariana baja en grasas y proteínas resultó en una reducción de los niveles de colesterol y apolipoproteínas, pero no de los triglicéridos. Así mismo, también disminuyó la proteinuria. Otros cambios en el estilo de vida serían: la pérdida de peso en los pacientes con sobrepeso y el ejercicio.¹¹

Las **estatinas** son los fármacos más comúnmente recetados para tratar la dislipemia en el síndrome nefrótico. El mecanismo de acción de las estatinas se basa en la inhibición de la HMG-CoA reductasa, reduciendo así la producción de colesterol por el hígado, lo que da lugar a un aumento de captación de las LDL, disminuyendo sus niveles en sangre.^{11,24}

Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos medicamentos han sido estudiados en personas con otras patologías y en las cuales se ha visto disminuida la incidencia de eventos cardiovasculares. En los pacientes con síndrome nefrótico, estos medicamentos han sido menos estudiados. Estudios recientes muestran una reducción en los niveles de colesterol y LDL, pero tienen menos efectos en los niveles de triglicéridos y apolipoproteínas. A pesar de ello, las estatinas se han visto que son bien toleradas y tienen pocos efectos adversos en pacientes con síndrome nefrótico.²⁴

Se han propuesto diferentes medicamentos como **segunda línea**, pero ninguno de ellos ha sido bien estudiado en pacientes con dicho síndrome.¹¹

- Los secuestrantes de ácidos biliares que actúan bloqueando la circulación enterohepática de los ácidos biliares, previniendo así la reabsorción enteral.
- Los fibratos cuyo mecanismo de acción es incrementar la actividad de la lipoproteín lipasa, disminuyendo así la síntesis de triglicéridos.
- El ácido nicotínico inhibe la diacilglicerol transferasa que se traduce en una disminución de la síntesis de triglicéridos y por lo tanto en una disminución de la secreción de VLDL y LDL.
- La ezetimiba disminuye la absorción entérica de colesterol

La **lipidoaféresis** es un tratamiento nuevo para la dislipemia en los pacientes con síndrome nefrótico. Es una técnica extracorpórea que se usa para tratar a pacientes con hipercolesterolemia homocigótica familiar.^{11,24}

Un estudio que utilizó la lipidoaféresis en combinación con prednisona en niños con síndrome nefrótico resistente al tratamiento, encontró reducciones tanto en los niveles de colesterol como de triglicéridos. Lo notable de este estudio fue que la mayoría de los pacientes entraron en remisión completa o parcial de su síndrome nefrótico y permanecieron en remisión a los 10 años de seguimiento.¹¹

El mecanismo por el cual la aféresis lipídica conduce a la remisión es aún incierto. Pero las posibles explicaciones incluyen los efectos directos asociados con la mejoría en la dislipidemia, la eliminación de los factores de permeabilidad vascular patógenos y la mejora de la respuesta a los inmunosupresores.¹¹

La técnica de lipoaféresis tiene la limitación de que es necesario un acceso venoso central, por ello, se están investigando nuevas formas de tratamiento menos invasivas y más baratas.

Como ya se ha comentado anteriormente, la PCSK9 tiene un papel vital en la regulación de la homeostasis del colesterol, por lo que se le puede considerar una buena alternativa para el control y la reducción de los lípidos. Los niveles de esta enzima están elevados en pacientes con síndrome nefrótico y se correlacionan con la proteinuria. Se ha visto que disminuciones significativas en los niveles de PCSK9, implican una reducción en los niveles de colesterol LDL en más de un 50%. Tanto es así, que se han desarrollado anticuerpos monoclonales anti PCSK9 para tratar la dislipemia, tanto en monoterapia como en combinación con estatinas.¹¹

El mecanismo de acción de las PCSK9 se basa en degradar el receptor de las LDL en el hígado, con lo que aumentan los niveles de colesterol LDL en sangre. Los anticuerpos anti PCSK9 actúan inhibiendo esta enzima y por lo tanto se impide la degradación del receptor LDL, lo que se traduce por una mayor captación de LDL por el hígado y una disminución de sus valores plasmáticos.^{10,11}

6. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

EPIDEMIOLOGICO

Se analizaron 111 brotes (de 76 pacientes), de tal manera que:

- 58 pacientes presentaron un solo brote
- 8 pacientes 2 brotes (7 Mesangial, 1 Membranosa)
- 3 pacientes 3 brotes (2 Cambios Mínimos, 1 Membranosa)
- 4 pacientes 4 brotes (1 Cambios Mínimos, 1 GSSF, 2 Membranosa)
- 2 pacientes 5 brotes (2 GSSF)
- 1 paciente 7 brotes (Cambios Mínimos)

Entre el total de los pacientes había 70 hombres (63.1%) y 41 mujeres (36.9%)

Edad primer brote $54,76 \pm 18,46$ años (17- 85) Varones $57,1 \pm 16,15$ Mujeres $50,78 \pm 21,47$

Índice de Charlson $2,62 \pm 2,43$ (0-8) Varones $3,04 \pm 2,4$ Mujeres $1,9 \pm 2,36$

Número de fármacos $4 \pm 3,88$ (0-13) Varones $3,91 \pm 2,83$ Mujeres $4,15 \pm 4,17$

En relación con el sexo, se vio que sólo existía diferencia significativa con el índice de Charlson, pero no había diferencias con respecto a la edad del paciente en el primer brote ni el número de fármacos.

Del total de los brotes, 83 (74.8%) requirieron ingreso y sólo 28 (25.2%) no necesitó. El ingreso medio fue de 11.17 días, con un mínimo de 2 días y un máximo de 44 días.

Tal como se muestra en la tabla 1, de los 111 brotes del estudio, en 92 de ellos (82.9%), los pacientes no presentaban enfermedad renal crónica (ERC) al ingreso. De los 19 brotes de pacientes (21.09%) que sí presentaban enfermedad renal crónica, 7 pacientes (6.3%) se encontraban en estadio 3ª, 8 pacientes estaban en 3b y 4 pacientes en estadio 4.

En la tabla 2 se observa que el 66.7% (74 brotes) no presentaron Fracaso Renal Agudo (FRA), de los que presentaron fracaso renal, 23 (20.7%) estaban en estadio 1, 6 (5.4%) en estadio 2 y 8 (7.2%) en estadio 3.

Estadio ERC		
	Frecuencia	Porcentaje
No ERC	92	82.9
Estadio 3a	7	6.3
Estadio 3b	8	7.2
Estadio 4	4	3.6
Total	111	100.0

Tabla 1. Estadio de ERC.

Estadio FRA		
	Frecuencia	Porcentaje
No FRA	74	66.7
Estadio 1	23	20.7
Estadio 2	6	5.4
Estadio 3	8	7.2
Total	111	100.0

Tabla 2. Estadio de FRA.

La figura 5 muestra los diferentes resultados de anatomía patológica. No se realizó biopsia renal a 4 pacientes. El 27% de los pacientes (30) presentaban una nefropatía membranosa, el 22.5% (25 pacientes) presentaron una nefropatía mesangial, en el 21.6% (24) se observó una nefropatía de cambios mínimos, el 16.2% (18 pacientes) presentaban una Glomerulonefritis Focal y Segmentaria, el 8.1% restante correspondía a formas de Amiloidosis y Nefropatía IgA. En 1 paciente la biopsia no fue concluyente.

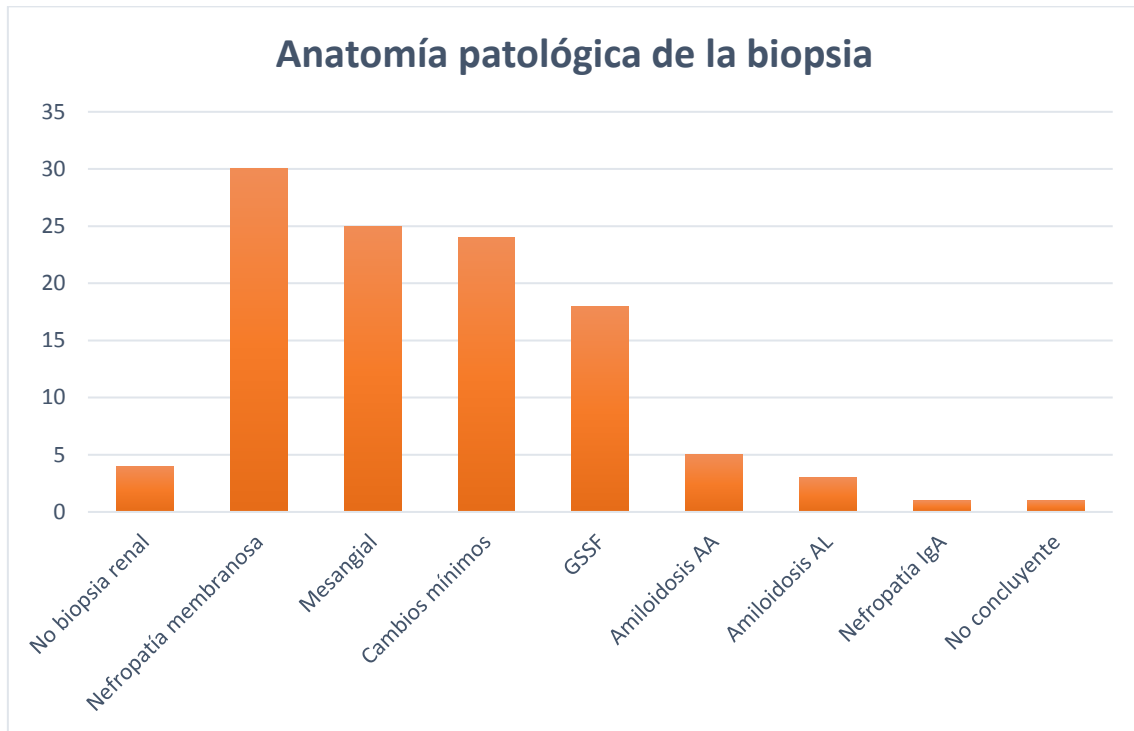


Figura 5. Distintas formas de presentación de la anatomía patológica de la biopsia

LÍPIDOS

Analizando los lípidos independientemente se obtuvo que la tabla 3 en la que pueden observarse la media con la desviación típica y el rango para cada uno de los lípidos.

Variable	Media \pm Des. Tip. (Rango)
Colesterol total (mg/dL)	338 \pm 111.61 (99-644)
Triglicéridos (mg/dL)	215 \pm 97.27 (87-534)
Colesterol LDL (mg/dL)	227 \pm 99.27 (50-604)
Colesterol HDL (mg/dL)	67 \pm 25.46 (26-184)
Índice aterogénico	5.4 \pm 2.47 (2.1-17.4)

Tabla 3. Media, desviación típica y rango para los diferentes tipos de lípidos.

Se procedió a analizar la variable **colesterol total** y se observó:

- El 90,1 % de los pacientes presentaban colesterol elevado (> 200 mg/dL)
- El 81,1 % de los pacientes presentaban colesterol elevado (> 240 mg/ dL)
- El 61,26 % de los pacientes presentaban colesterol elevado (> 300 mg/ dL)
- El 27,03 % de los pacientes presentaban colesterol elevado (> 400 mg/ dL)
- El 9 % de los pacientes presentaban colesterol elevado (> 500 mg/ dL)

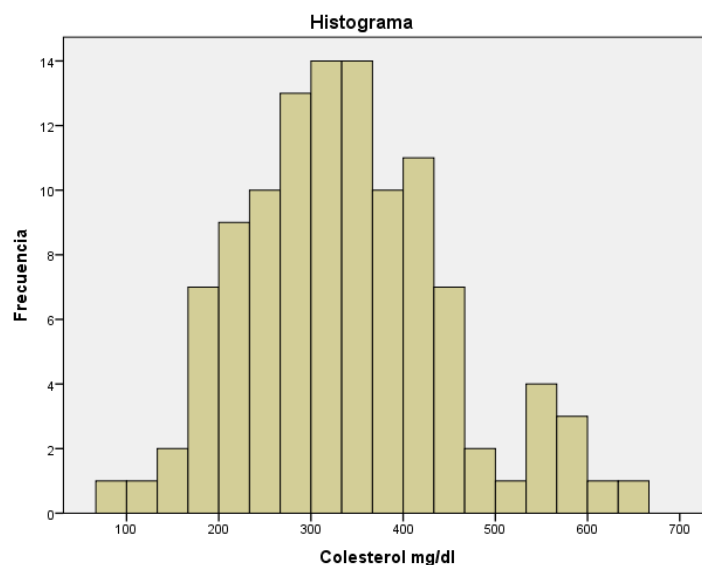


Figura 6. Histograma del colesterol total.

Se analizaron los **triglicéridos**:

- El 72,1 % de los pacientes presentaban TG por encima de lo normal (> 150 mg/dL)
- El 46,8 % de los pacientes presentaban TG altos (> 200 mg/dL)
- El 13,51 % de los pacientes presentaban TG altos (> 300 mg/dL)
- El 6,31 % de los pacientes presentaban TG altos (> 400 mg/dL)
- El 1,8 % de los pacientes presentaban TG muy altos (> 500 mg/dL)

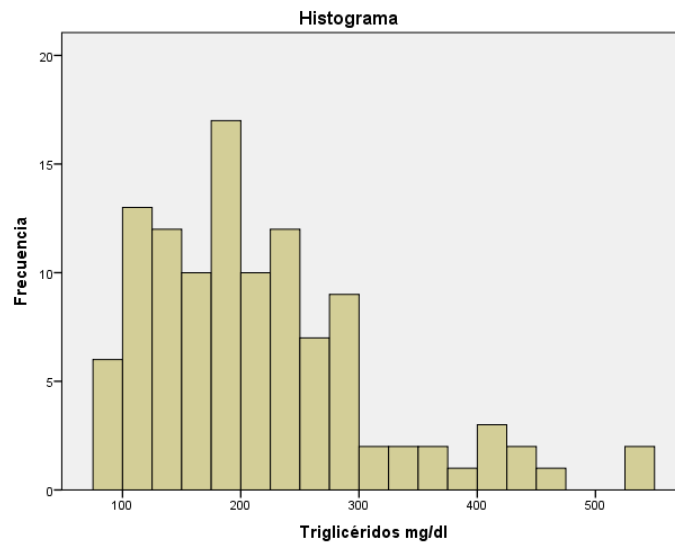


Figura 7. Histograma de los triglicéridos.

En cuanto al **colesterol LDL**:

- El 91,9 % de los pacientes presentaban colesterol LDL por encima de óptimo (> 100 mg/dL)
- El 73 % de los pacientes presentaban colesterol LDL alto (> 160 mg/dL)
- El 57,66 % de los pacientes presentaban colesterol LDL muy alto (> 190 mg/dL)

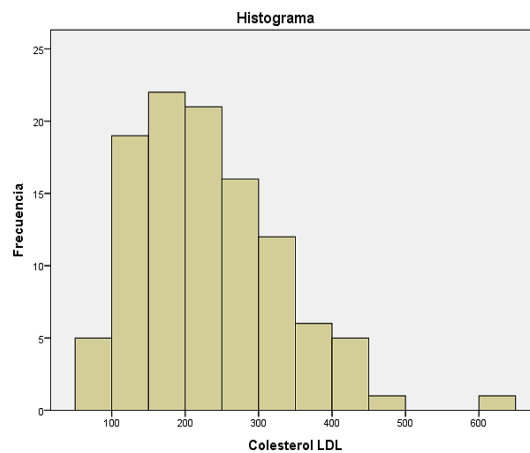


Figura 8. Histograma del colesterol LDL.

Respecto al **colesterol HDL**:

- El 9,91 % de los pacientes presentaban colesterol HDL de mayor riesgo (< 40 mg/dL)
- El 54,1 % de los pacientes presentaban colesterol HDL de riesgo negativo (> 60 mg/dL)

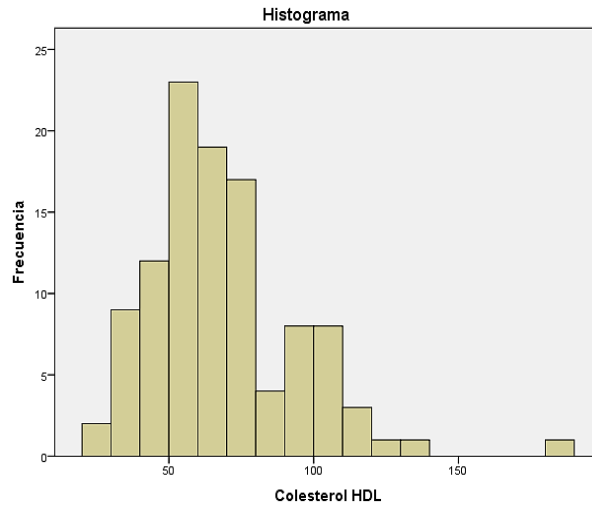


Figura 9. Histograma del colesterol HDL.

Análisis del **Índice aterogénico**:

- El 47,75 % de los pacientes presentaban índice aterogénico elevado (>5)

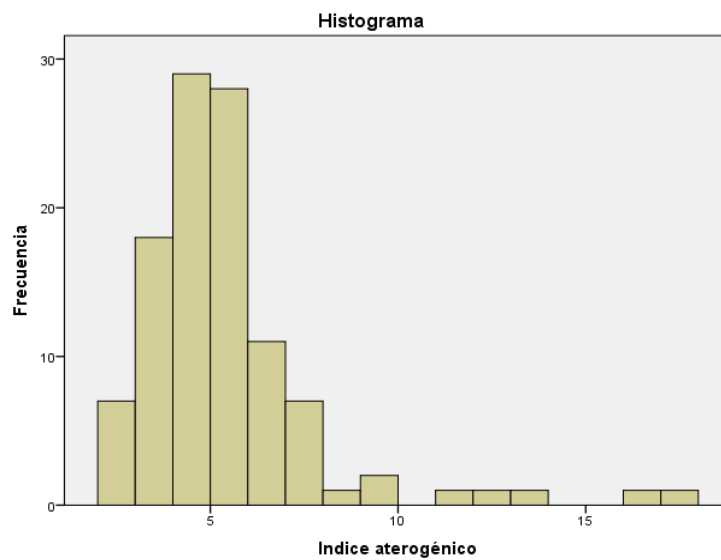


Figura 10. Histograma del índice aterogénico.

CORRELACIONES ENTRE VARIABLES DEL ESTUDIO

COLESTEROL TOTAL

Existe una correlación significativa entre la cifra de albúmina sérica y el colesterol total ($p=0.001$). En cambio, no se encontró correlación entre el colesterol total y la proteinuria.

No hay diferencias significativas entre el colesterol total y los diferentes estadios en la enfermedad renal crónica. Tampoco hay diferencias significativas entre las distintas formas de presentación de anatomía patológica de la biopsia y el colesterol total.

En la figura 11 se puede observar una relación lineal negativa entre el colesterol total y la albúmina sérica, los valores de colesterol disminuyen a medida que aumentan los niveles de albúmina.

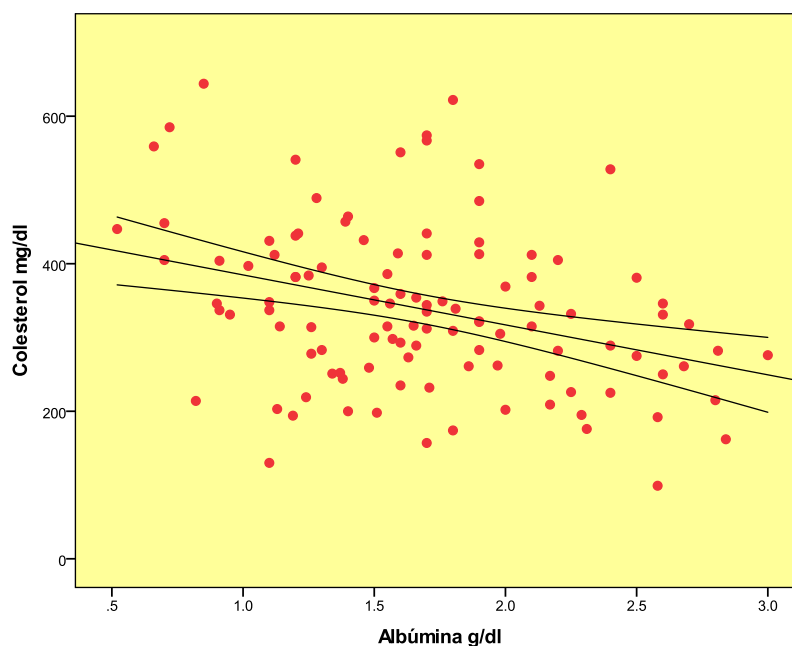


Figura 11. Diagrama de dispersión del colesterol total y la albúmina sérica.

COLESTEROL HDL

El colesterol HDL no mostró correlación ni con la albúmina sérica ni con la proteinuria. No existió correlación significativa entre el colesterol HDL y los distintos tipos de anatomía patológica de la biopsia.

COLESTEROL LDL

Existe correlación significativa entre la albúmina sérica y el colesterol LDL ($p = 0,004$). No hay diferencias significativas entre las distintas formas de presentación en la anatomía patológica de la biopsia y el colesterol LDL. No existe correlación entre el colesterol LDL y proteinuria ($p=0,362$). La figura 12 muestra la relación lineal negativa entre el colesterol total y la albúmina sérica, a medida que aumentan los niveles de albúmina, disminuye el colesterol LDL.

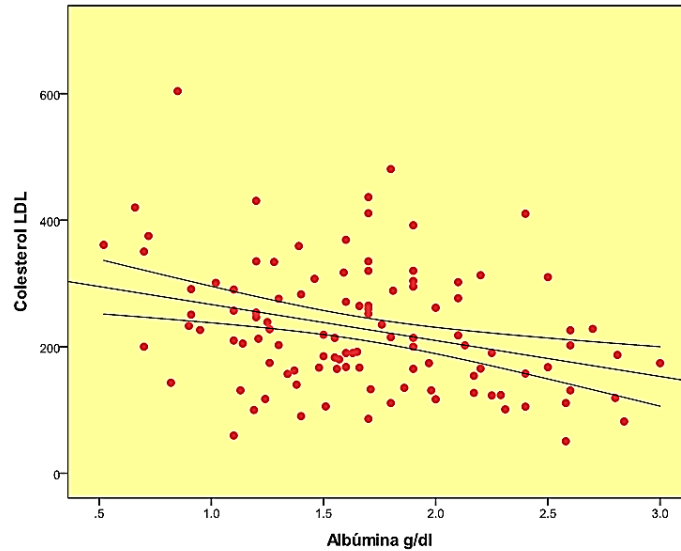


Figura 12. Diagrama de dispersión del colesterol LDL y la albúmina sérica

ÍNDICE ATEROGÉNICO

Hay correlación significativa entre el índice aterogénico y la albúmina ($p=0,014$). No hay correlación entre el índice aterogénico y la proteinuria. No hay diferencias significativas entre las distintas formas de presentación en la anatomía patológica y el índice aterogénico. En la figura 13 se observa el diagrama de dispersión donde se muestra una relación lineal negativa entre la albúmina y el índice aterogénico.

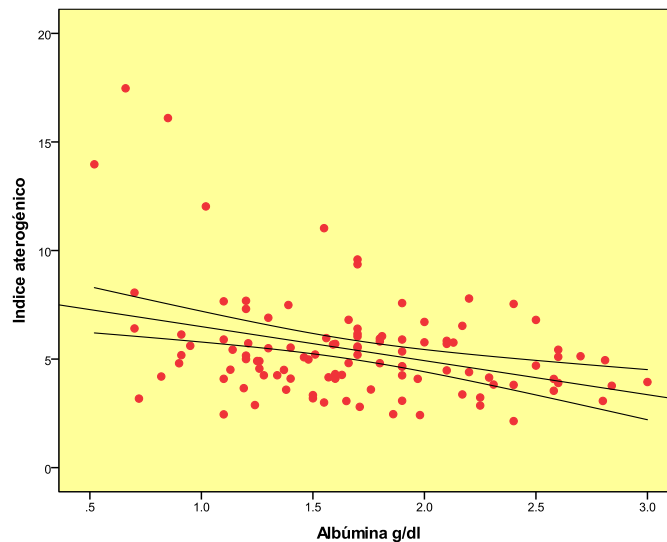


Figura 13. Diagrama de dispersión entre el índice aterogénico y la albúmina sérica

TRIGLICÉRIDOS

Existe una correlación significativa entre los triglicéridos y la proteinuria ($p = 0,036$) así como entre los triglicéridos y la albúmina sérica ($p = 0,016$). No hay diferencias significativas entre las distintas formas de presentación en la anatomía patológica y los triglicéridos.

En la figura 14 se observa una relación lineal positiva entre los triglicéridos y proteinuria en orina de 24 horas. Los valores de triglicéridos aumentan a medida que aumentan los niveles de proteinuria.

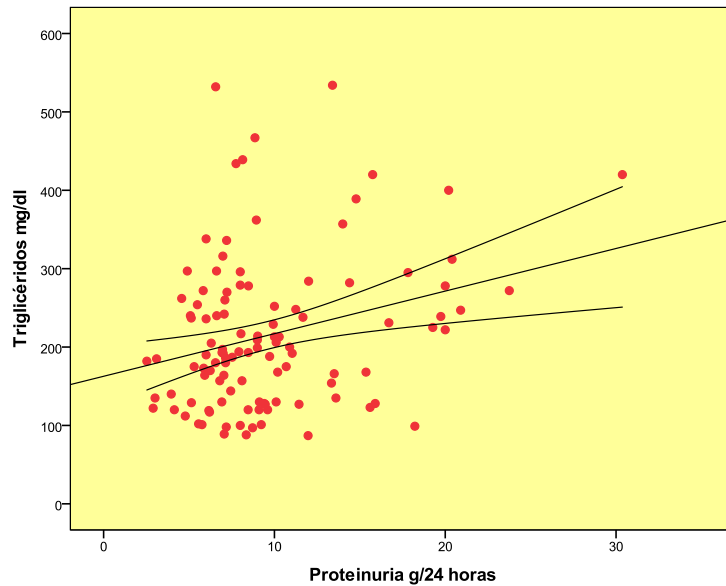


Figura 14. Diagrama de dispersión entre los triglicéridos y la proteinuria

La figura 15 expresa la relación lineal negativa que existe entre los triglicéridos y la albúmina. Los valores de los triglicéridos se ven disminuidos a medida que aumentan los niveles de albúmina sérica.

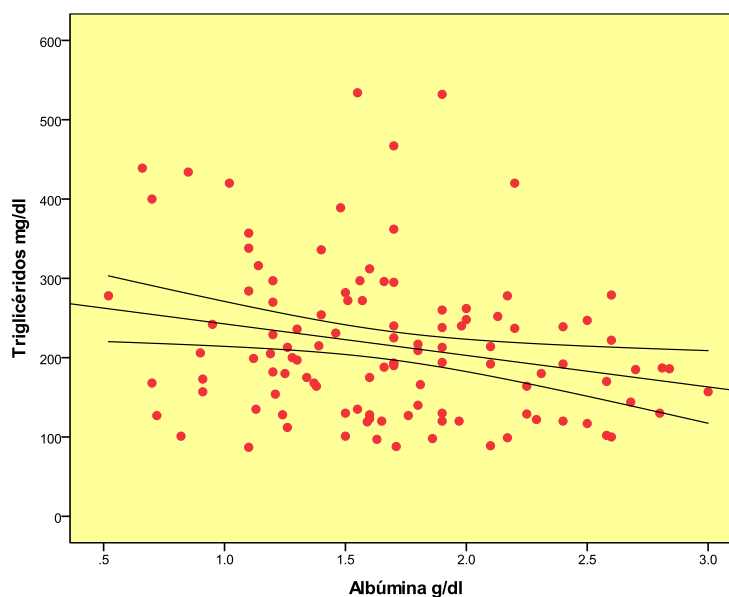


Figura 15. Diagrama de dispersión entre los triglicéridos y la albúmina sérica

ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO

El INL no mostró correlación significativa ni con la albúmina ni con la proteinuria. Existió correlación significativa entre el INL y el colesterol total ($p=0,020$) así como entre el INL y el colesterol LDL ($p=0,020$). No hay diferencias significativas entre índice neutrófilo/linfocito y las distintas formas de presentación en la anatomía patológica. Tampoco existen diferencias con los triglicéridos, el colesterol HDL o el índice aterogénico.

La figura 16 muestra una relación lineal negativa entre el índice neutrófilo/linfocito y el colesterol total, cuando aumentan el INL, disminuye el colesterol total.

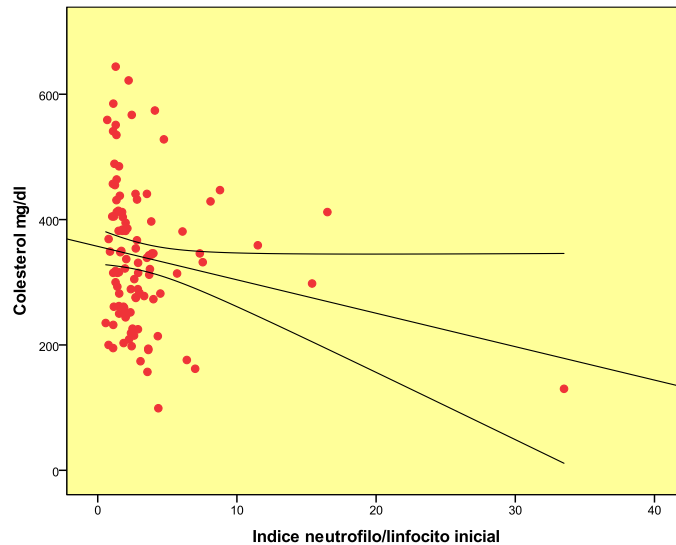


Figura 16. Diagrama de dispersión entre el colesterol total y el índice neutrófilo/linfocito

En la figura 17 se observa una relación lineal negativa en el diagrama de dispersión entre el colesterol LDL y el índice neutrófilo/linfocito. Ocurre lo mismo que con el colesterol total, cuando aumenta el INL, disminuyen los valores de colesterol LDL.

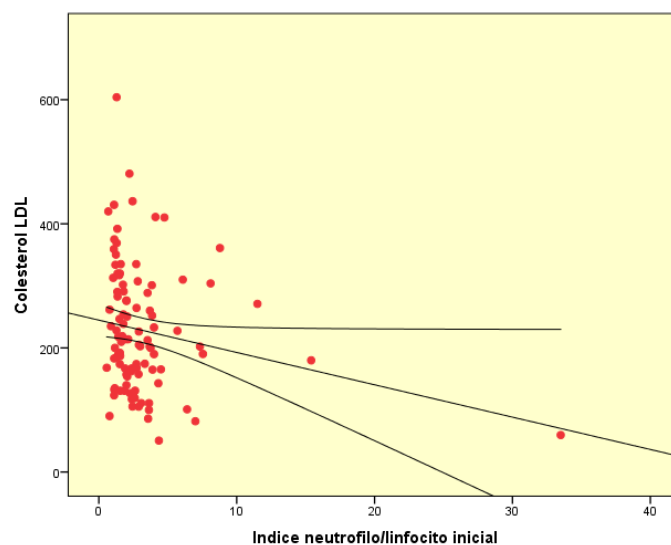


Figura 17. Diagrama de dispersión entre el colesterol LDL y el índice neutrófilo/linfocito

ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO

No hay correlación con las distintas formas de presentación en la anatomía patológica y el índice plaqueta/linfocito. Tampoco existe correlación del índice plaqueta/linfocito entre: el colesterol total, colesterol LDL, índice aterogénico ni con los triglicéridos.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En análisis multivariante, las variables asociadas con el nivel de colesterol total y colesterol LDL fueron la albúmina sérica y el índice de comorbilidad de Charlson. No influyeron las siguientes variables: proteinuria, sexo, antecedente de ERC, presentación con FRA, antecedente previo de dislipemia.

En análisis multivariante, las variables asociadas con el nivel de triglicéridos fueron la albúmina sérica y la proteinuria. No influyeron las siguientes variables: sexo, antecedente de ERC, presentación con FRA, antecedente previo de dislipemia, índice de comorbilidad de Charlson.

EVOLUCION DE LAS ALTERACIONES LIPIDICAS

Se observó que la media de colesterol al ingreso fue de 345.81 ± 111.16 mg/dl y tras el brote la media descendió a 190.62 ± 52.69 mg/dl. Este descenso sucedió también con los triglicéridos: media de 218.1 ± 98.31 mg/dl y la cual bajó a 141.03 ± 69.42 mg/dl como muestran las figuras 18 y 19.

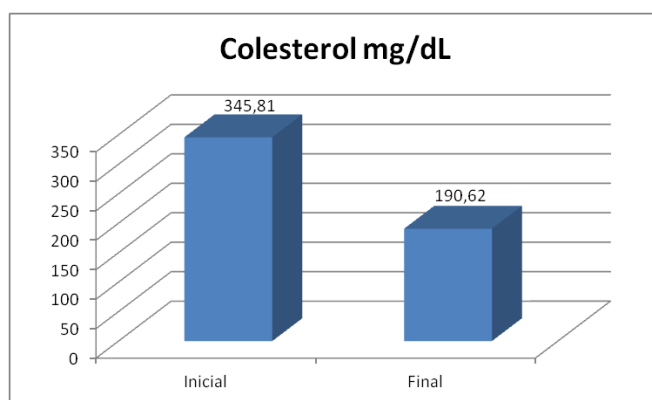


Figura 18. Evolución del colesterol total.

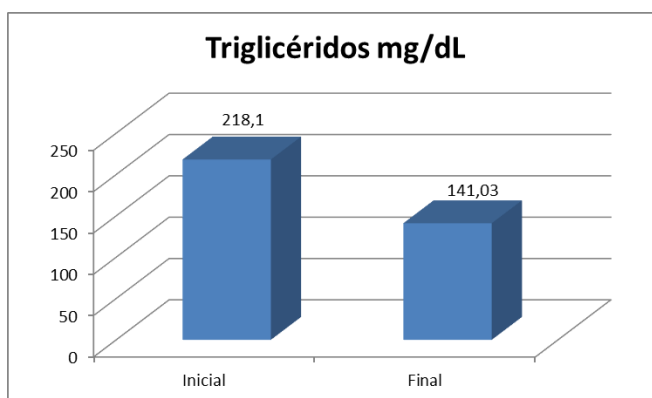


Figura 19. Evolución de los triglicéridos.

7. DISCUSIÓN

En el estudio realizado, 70 pacientes eran varones (63.1%) y 41 eran mujeres (36.9%). Se puede observar una incidencia mayor en el sexo masculino en el síndrome nefrótico. Este hallazgo concuerda con el de otros estudios ² en el que se observó un 54% de varones y un 46% de mujeres y en el que consideran que el género no corresponde a un factor predisponente en la población.

No se detectaron diferencias significativas entre sexos en relación a la edad del primer brote (57.1 para los hombres y 50.78 para las mujeres) y el número de fármacos (3.91 para los hombres y 4.15 para las mujeres). En cambio, se observó diferencia con el índice de Charlson en el que para los hombres era superior (3.04) que para las mujeres (1.9). En el caso de los hombres, 3.04 puntos se considera comorbilidad alta, en cambio, 1.9 puntos es comorbilidad baja.

La edad media del primer brote se sitúa en 54 años, pero con un rango de edad comprendido entre 17 y 85 años. De este rango de edad tan amplio se deduce que la enfermedad puede afectar a casi todas las edades. La diferencia con otros estudios respecto a la media de edad podría estar debida a que en el estudio sólo se incluían los mayores de 14 años.

La media para el índice de Charlson se sitúa en 2.62, esto se traduce en que en general los pacientes presentan comorbilidad baja. El número medio de fármacos que tomaban los pacientes de la muestra fue de 4. El rango es amplio y varía de 0 a 13, es decir, que algunos pacientes del estudio estaban realmente polimedicados. En general, de estas observaciones puede deducirse que el síndrome nefrótico es una patología que afecta a pacientes relativamente jóvenes y previamente sanos.

Se observó que, de los 111 brotes analizados, en 92 brotes (82.6%), los pacientes no presentaban enfermedad renal crónica previa al ingreso. De los 19 restantes (21.09%), 7 (6.3%) estaban en estadio 3ª, 8 (7.2%) en estadio 3b y los 4 restantes (3.6%) en estadio 4. De este bajo porcentaje de ERC previa puede deducirse que el síndrome nefrótico incide mayoritariamente sobre un riñón sano, como se ha comentado previamente.

En cuanto al Fracaso Renal agudo, el grupo mayoritario (74 pacientes) no presentó datos de Fracaso renal agudo, 23 pacientes (20.7%) se encontraban en estadio 1, 6 pacientes (5.4%) en estadio 2 y 8 pacientes (7.2%) en estadio 3. De estos datos se desprende que la mayoría de pacientes no se presentan con FRA y los que lo hacen presentan cuadros leves.

Los 111 brotes del estudio correspondían a 76 pacientes, de los cuales uno de ellos presentó 7 brotes y cuya anatomía patológica reveló que se trataba de glomerulonefritis de cambios mínimos. Dos pacientes presentaron 5 brotes cada uno y correspondían ambos dos a glomerulonefritis focal y segmentaria. La mayoría de los pacientes (58) presentaron un solo brote. No está claro por qué algunos pacientes presentan más de un brote a lo largo de la evolución. Es un aspecto que requiere más investigación en el futuro. Por ello es importante reunir series amplias de pacientes que ayuden a identificar los posibles factores predisponentes.

En el estudio, las glomerulopatías primarias más frecuentes fueron la nefropatía membranosa, la cual presentaron 30 pacientes (27%), la de cambios mínimos con 24 pacientes (21.6%), la mesangial con 25 pacientes (22.5%) y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria con 18 pacientes (16.2%). En 4 pacientes no se realizó biopsia renal y en 1 la biopsia no fue concluyente. Estos análisis concuerdan con otros estudios^{2,3} en el que se observó que la

alteración histológica subyacente al síndrome nefrótico más frecuente es la nefropatía membranosa (23.8%), seguida de la de cambios mínimos (16.6%) y glomeruloesclerosis focal (10.8%).

Las alteraciones lipídicas del estudio son coherentes con las alteraciones ya descritas para el síndrome nefrótico en otros estudios. Las concentraciones plasmáticas de colesterol total, LDL y triglicéridos están elevadas en prácticamente la totalidad de los pacientes. La hipercolesterolemia es la manifestación más frecuente. La elevación de los componentes lipídicos en general se debería a un aumento en la síntesis de colesterol en el hígado y a la disminución en su aclaramiento.

Se ha encontrado una elevada prevalencia de alteraciones lipídicas en los pacientes del estudio. En el colesterol total, se determinaron valores comprendidos entre mínimos de 99 mg/dl y máximos de 644 mg/dl. Aunque se observaron algunos valores de colesterol en rango normal (<120 mg/dl), el 90% tenían un colesterol total elevado (>200 mg/dl) y un 27.03% tenía un colesterol por encima de 400 mg/dl. En cambio, en otros estudios ⁽¹¹⁾ sólo el 45% de los pacientes presentaban un colesterol por encima de 200 mg/dl. Estos valores altos de colesterol estarían explicados por la hipoalbuminemia y debida a la cual no se transportaría correctamente el colesterol en la sangre.

En cuanto a los triglicéridos, el 72.1% de los pacientes presentaban triglicéridos elevados (>150 mg/dl) pero sólo el 6.3% presentaban cifras por encima de los 400 mg/dl. Estos valores se encuentran elevados en pacientes con síndrome nefrótico debido a una disminución en la actividad de la lipasa hepática, que se traduciría en una disminución en el aclaramiento de los triglicéridos en el riñón.

En cuanto al colesterol LDL, se puede observar que más de la mitad de los pacientes (57.66%) presentaban niveles de colesterol muy alto al ingreso (>190 mg/dl) y el 91.9% tenían cifras de colesterol LDL por encima del nivel óptimo (<100 mg/dl). Los mecanismos que resultan en un colesterol LDL elevado son varios, por un lado, estaría aumentada la expresión de la proteína PCSK9 y por tanto una mayor degradación de los receptores LDL. Otro mecanismo estaría mediado por la AcetilCoA T2 que produciría la esterificación del colesterol y reduciría los niveles intracelulares del colesterol, el cual aumentaría en el torrente sanguíneo.

El colesterol HDL se encontraba en el 9.91% disminuido, considerándose de mayor riesgo (< 40 mg/dl). Pero en sólo en la mitad de los pacientes (54.1%) tenía valores de más de 60 mg/dl (riesgo negativo). Esta disminución del HDL está en relación con la maduración de HDL3 a HDL2, producida por la encima lecitina-colesteril-acetiltransferasa (LCAT), la cual está disminuida por el aumento de su pérdida urinaria.

El índice aterogénico definido como la proporción entre el colesterol total y el colesterol HDL, también se encuentra algo aumentado, con una media de 5.4 y un rango de 2.1 a 17. Casi la mitad de los pacientes (47.75%) presentaba un índice aterogénico elevado (>5). Al ser la HDL la principal responsable implicada en el flujo de salida del colesterol de los órganos periféricos y la de su entrega a los hepatocitos, al verse disminuida, aumentarían los niveles de LDL y por lo tanto al aumentar el LDL (y por ende el colesterol total) y disminuir el HDL, el cociente aumenta. Esto se traduce en que los pacientes con síndrome nefrótico tienen, de media, un riesgo muy alto de aterosclerosis.

Se observó que había una correlación significativa entre los valores de colesterol total y albúmina sérica, en cambio, no se encontró correlación para el colesterol total y la proteinuria.

Esto está en concordancia con otros estudios que sugieren que los valores elevados de lípidos serían la consecuencia de la hipoalbuminemia, debido a la cual, está aumentada la síntesis de albúmina en el hígado y paralelamente a este proceso, se aumenta la síntesis de colesterol también. La albúmina también interviene en el aclaramiento de los ácidos grasos libres, por lo que, al encontrarse ésta disminuida, aumentarían los ácidos grasos libres en plasma.

Este estudio no ha arrojado relación entre el colesterol total y la proteinuria, en cambio, se podría pensar que estas dos variables pudiesen estar correlacionadas, ya que la pérdida por orina de enzimas encargadas del aclaramiento del colesterol, daría lugar a un aumento de éste en plasma.

El colesterol total tampoco se ha relacionado con los diferentes estadios en la enfermedad renal crónica, aunque varios estudios señalan que una acumulación excesiva de colesterol y lípidos celulares podría afectar negativamente a la función celular y provocar toxicidad y lesiones en los podocitos, así como en otros tipos de células y conducir por ello a una rápida progresión de enfermedad renal crónica. Partiendo de esto, podría esperarse encontrar una relación directa entre el colesterol total y la enfermedad renal crónica, siendo esta más severa cuanto mayor es la hipercolesterolemia. Las distintas formas de presentación de anatomía patológica de la biopsia tampoco parecen influir en los niveles de colesterol total.

El colesterol HDL no mantendría ninguna correlación ni con la albúmina sérica ni con la proteinuria. Se ha visto en otros estudios que los niveles del colesterol HDL son muy variables en los pacientes con síndrome nefrótico, pero suelen estar disminuidos. Varios estudios indican que el HDL podría estar relacionado con el grado de proteinuria ya que la enzima responsable de la maduración de las partículas de colesterol HDL (lecitina-colesteril-acetiltransferasa) se pierde fácilmente por la orina cuando existe una proteinuria severa. Tampoco se ha visto una correlación significativa entre el colesterol HDL y los distintos tipos de anatomía patológica de la biopsia.

El colesterol LDL muestra una correlación con la albúmina, al igual que ocurría con el colesterol total. Esto se debería a los mismos mecanismos que ocurren con el colesterol total, es decir, que se aumentaría la síntesis de colesterol LDL debida a un aumento de la síntesis de albúmina a causa de la hipoalbuminemia en estos pacientes. No se han encontrado diferencias significativas entre las distintas formas de presentación en la anatomía patológica de la biopsia y el colesterol LDL, así como tampoco con la proteinuria. Aunque ésta última podría pensarse que pudiese tener correlación debido al mismo mecanismo comentado anteriormente con el colesterol total.

Con el índice aterogénico ocurriría lo mismo, se ha visto que hay correlación entre la albúmina y el índice aterogénico, en cambio, no se han encontrado diferencias significativas con la proteinuria o con las distintas formas de presentación de la anatomía patológica de la biopsia.

En cuanto a los triglicéridos, este estudio concuerda con otros en que la hipertrigliceridemia está correlacionada tanto como con la albúmina, como con la proteinuria. Se ha observado que, a medida que la proteinuria es más severa, los niveles de triglicéridos también aumentan. Este mecanismo puede explicarse mediante la Angiopoyetina 4, la cual está aumentada en el síndrome nefrótico y se ha visto que este aumento sólo se produce cuando la proteinuria es mayor. Su mecanismo de acción se basa en reducir la proteinuria, pero al mismo

tiempo, induce también hipertrigliceridemia ya que inhibe la lipoproteína lipasa, implicada en la hidrolización de los triglicéridos.

En cambio, los niveles de triglicéridos se ven disminuidos a medida que aumentan los niveles de albúmina sérica debido al mismo mecanismo que ocurre con el colesterol total y el colesterol LDL.

El índice neutrófilo/linfocito demostró una correlación con el colesterol total y el colesterol LDL. Cuanto mayor es el INL, menores niveles de colesterol total y colesterol LDL presentaron los pacientes. No se ha encontrado en la literatura hasta ahora esta correlación, pero podría relacionarse con el hecho de que cuanto más severo es el síndrome nefrótico y, por lo tanto, más inflamación y disfunción endotelial hay, se produce una menor capacidad de síntesis de colesterol. Los pacientes del estudio con fracaso renal agudo o enfermedad renal crónica previa, presentaron de modo significativo, menores cifras de colesterol. Para el resto de lípidos (triglicéridos, colesterol e índice aterogénico) no se observó ninguna correlación.

No hubo correlación significativa del INL con la albúmina o la proteinuria. En cambio, en otros estudios²⁰ se observó una relación entre la albuminuria y el INL. Esto se produciría por el efecto proinflamatorio que los neutrófilos producen en el glomérulo, alterando su función y produciendo así una mayor cantidad de albuminuria. Tampoco se encontró relación entre el INL y las distintas formas de presentación en la anatomía patológica, deduciéndose así que el nivel de inflamación en las distintas formas de anatomía patológica es el mismo.

El IPL también es un marcador de inflamación, en cambio, en el estudio no se ha observado ninguna correlación con el colesterol total o el colesterol LDL. Tampoco existe correlación con los triglicéridos, el índice aterogénico o el colesterol HDL.

En el análisis multivariante se vio que las variables que se asociaban al colesterol total y al colesterol LDL fueron la albúmina sérica y el índice de comorbilidad de Charlson. Las variables proteinuria, sexo, antecedente de ERC, presentación con FRA y antecedente previo de dislipemia, no influyeron en los niveles de colesterol total y colesterol LDL.

En cuanto al nivel de triglicéridos, en el análisis multivariante se observó que tanto la albúmina sérica como la proteinuria se asociaban a los triglicéridos, pero no influyeron en los niveles de triglicéridos las variables sexo, antecedente de ERC, presentación con FRA, antecedente previo de dislipemia e índice de comorbilidad de Charlson.

Las alteraciones lipídicas mejoraron de forma paralela al brote de síndrome nefrótico. Al inicio del brote los pacientes tuvieron una media de 345.81 mg/dl y una vez pasado el brote estos presentaron una media de 190.62 mg/dl. Lo mismo ocurrió con los triglicéridos, los cuales tuvieron una media de 218.1 mg/dl al inicio y bajaron hasta 141.03 mg/dl al final. Cuando el síndrome nefrótico evoluciona bien, de modo paralelo los lípidos mejoran y estaría en concordancia a lo anteriormente comentado ya que mejoraría la hipoalbuminemia y la proteinuria y con ello mejorarían también la hiperlipemia.

8. CONCLUSIONES

- Detectamos una elevada prevalencia de alteraciones lipídicas en nuestra población de pacientes.
- No existieron diferencias significativas, más allá de ciertas tendencias, respecto a los niveles de lípidos entre las enfermedades glomerulares diagnosticadas mediante biopsia renal.
- Curiosamente, los pacientes con dislipemia previa como antecedente, presentaron de modo significativo menores niveles de colesterol, quizás porque ya tomaban estatinas (no disponemos de ese dato).
- Existe correlación entre INL y colesterol total y colesterol LDL. A mayor INL menor colesterol (da la impresión que cuanto más enfermo/inflamado está el paciente, hay menor capacidad de sintetizar colesterol. En nuestra serie los pacientes con FRA o con ERC previa presentaron de modo significativo menores cifras de colesterol)
- Existe correlación entre colesterol total y albúmina sérica, pero no entre colesterol total y proteinuria.
- Existe correlación entre colesterol LDL y albúmina sérica, pero no entre colesterol LDL y proteinuria.
- Existe correlación entre TG y albúmina y entre TG y proteinuria.
- Existe correlación entre índice aterogénico y albúmina.
- En análisis multivariante, las variables asociadas con el nivel de colesterol total y colesterol LDL fueron la albúmina sérica y el índice de comorbilidad de Charlson.
- En análisis multivariante, las variables asociadas con el nivel de triglicéridos fueron la albúmina sérica y la proteinuria.
- Las alteraciones lipídicas mejoran de modo paralelo a como lo hace el cuadro de síndrome nefrótico.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Valarezo Reyes E. Principales manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico y su manejo terapéutico. 2019; 1: 5-11.
- 2.- R. Pérez-García, J. M. López Gómez, R. Jofré y F. Valderrábano. Epidemiología del síndrome nefrótico en España. 1990; 10: 1-93.
- 3.- Hernández-Ordóñez, S. Síndrome nefrótico. 2008; 3: 90-96.
- 4.- Estrada Vidal J, Solares Herrera V, Pila Pérez R. Síndrome nefrótico: estudio humoral clínico e histopatológico. 2002; 6: 575-584.
- 5.- Cerda L J, Aglony I M, Lagomarsino F E, Cavagnaro SM F, Vogel S A, Saieh A C. et al. Síndrome nefrótico y complicaciones tromboembólicas, 4 casos clínicos y revisión de la literatura. Rev. chil. pediatr. 2006; 77: 512-517.
- 6.- Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. Protocolo diagnóstico terapéutico pediatría. 2014; 1:283-301.
- 7.- Segarra-Medrano A, Carnicer-Cáceres C, Arbós-Via M. A, Quiles-Pérez M.T, Agraz-Pamplona I, Ostos-Roldán E. Biomarcadores en el síndrome nefrótico: algunos pasos más en el largo camino. 2012; 32: 558-572.
- 8.- Valga, F., Monzón, T., & Henriquez, F. Marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. 2019. 1–7.
- 9.- Rivera F, Anaya S, Romera A, Rivera I, Vozmediano C. Síndromes Clínicos en Nefrología. Nefrología al Día. 2020.
- 10.- Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. Kidney Int. 2016; 90:41.
- 11.- Agrawal, S., Zaritsky, J. J., Fornoni, A., & Smoyer, W. E. (2017). Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: Mechanisms and treatment. Nature Reviews Nephrology. 2018; 14: 57-70.
- 12.- Kaysen George A. Hyperlipidemia in the Nephrotic Syndrome. 1988. 12; 548-551.
- 13.- A. Bajaj, D. Xie, E. Cedillo-Couvert, J. Charleston, J. Chen, R. Deo, et al. Lipids, apolipoproteins, and risk of atherosclerotic cardiovascular disease in persons with CKD. Am J Kidney Dis. 2019; 73: 827-836.
- 14.- A.B. Reiss, I. Voloshyna, J. De Leon, N. Miyawaki, J. Mattana. Cholesterol metabolism in CKD. Am J Kidney Dis. 2015; 66: 1071-1082.
- 15.- Venkat KK. Proteinuria and microalbuminuria in adults: significance, evaluation, and treatment. South Med J 2004; 97: 969-979.
- 16.- Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 145-7.
- 17.- O. Soehnlein. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. Circ Res. 2012; 110: 875-888 M.

- 18.- Valga F., Monzón T., Henriquez F., Antón-Pérez G. Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. 2019; 39: 223-338.
- 19.- Chávez Valencia V, Orizaga de la Cruz C, Mejía Rodríguez O, Gutiérrez Castellanos, S. Inflammation in hemodialysis and their correlation with neutrophil-lymphocyte ratio and platelet- lymphocyte ratio. *Nefrología*. 2017; 37: 554-556
- 20.- Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, et al. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 1794–1801.
- 21.- S. Tonyali, C. Ceylan, S. Yahsi, M.S. Karakan. Does neutrophil to lymphocyte ratio demonstrate deterioration in renal function?. *Ren Fail*. 2018; 40: 209-212.
- 22.- Martínez-Urbistondo D., Beltrán A., Beloqui O., Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016; 36: 397-403.
- 23.- Guimarães, F. T. L., Melo, G. E. B. A. de Cordeiro, T. M., Feracin, V., Vieira, E. R., Pereira, W. de F., Pinheiro, S. V. B., Miranda, A. S., & Simões-e-Silva, A. C. T-lymphocyte-expressing inflammatory cytokines underlie persistence of proteinuria in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Jornal de Pediatria*. 2018; 94: 546–553.
- 24.- Tao M et al. Progress of research on dyslipidemia accompanied by nephrotic syndrome, *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2019;3: 122-130.