

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Marco A. Pizzolato

Epidemiología Inversa: baja concentración de LDL modificadas y morbimortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis*

Reverse epidemiology: low concentration of modified LDL and cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients

Epidemiologia Reversa: baixa concentração de LDL modificadas e morbimortalidade cardiovascular em pacientes em hemodiálise

- Regina Wikinski¹, Leonardo Cacciagiú², Graciela López³, Ana Inés González⁴, Diego Lucero⁵, Valeria Zago⁴, Laura Schreier⁶

¹ Prof. Titular Emérita, Dra. en Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

² Bioquímico, Becario Doctoral Universidad de Buenos Aires.

³ Jefe de Trabajos Prácticos, Especialista en Bioquímica Clínica, Universidad de Buenos Aires.

⁴ Jefe de Trabajos Prácticos, Dra. de la Universidad de Buenos Aires.

⁵ Bioquímico, Becario II de CONICET.

⁶ Prof. Titular, Dra. en Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires

* Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica - Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica -INFIBIOC- Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service

Código bibliográfico: ABCLDL

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

La disminución de colesterol-LDL (c-LDL) se considera meta principal del tratamiento de pacientes con riesgo cardiovascular. Sin embargo, pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en hemodiálisis presentan c-LDL menor de 100 mg/dL, aumentos moderados de triglicéridos y baja frecuencia de colesterol-HDL por debajo de valores deseables. Esta condición se encuadra dentro del fenómeno conocido como "epidemiología inversa", en la cual la conocida asociación prevalente entre hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad y morbimortalidad por eventos cardiovasculares no se encuentra y, por el contrario se invierte la estrecha relación de estos parámetros con eventos cardiovasculares propia de los pacientes no hemodializados. Por un lado el 35% de los pacientes con ERC presentan diabetes *mellitus* tipo 2 y por otra parte, existen otros factores patogénicos menos conocidos como la Lipoproteína asociada a Fosfolipasa A2, la Proteína C Reactiva, los remanentes lipoproteicos, la Lp(a) y enzimas y proteínas asociadas a la HDL, como la Paraoxonasa y Apo A-I. El conjunto de factores descritos podrían reemplazar, en pacientes con ERC en hemodiálisis, al colesterol-LDL (c-LDL), típico analito que en otros pacientes actúa como factor de riesgo y/o patogénico de aterosclerosis y no sólo como marcador circulante. Una explicación plausible respecto al c-LDL disminuído es la modificación cualitativa de LDL por oxidación, glicación, carbamilación, la presencia de LDL pequeñas y densas, fenómenos inflamatorios y malnutrición.

Palabras clave: epidemiología inversa * hemodiálisis * riesgo cardiovascular * colesterol-LDL * fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas * inflamación * remanentes lipoproteicos * Lp(a)

Summary

The decrease in LDL cholesterol (LDL-C) is considered the main goal in the treatment of patients with atherosclerotic cardiovascular risk. However, patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis have LDL-C below 100 mg/dL, moderate increases in triglycerides and low frequency of HDL cholesterol values below desirable. This condition fits into the phenomenon known as "reverse epidemiology", in which the normal relationship between hypercholesterolemia, high blood pressure, obesity and cardiovascular morbidity and mortality is not found; contrarily, there is a reversal in the close relationship of these parameters with cardiovascular events typical of non-hemodialyzed patients. On the one hand, 35% of CKD patients have Type 2 diabetes mellitus and on the other hand, there are other lesser known pathogenic factors such as lipoprotein-associated phospholipase A2, C-reactive protein, remnant lipoproteins, Lp(a) and enzymes and proteins associated to HDL such as paraoxonase and Apo A-I. The set of factors described could replace, in CKD patients on hemodialysis, LDL cholesterol, a typical analyte that, in other patients, acts as a risk and/or pathogenesis factor of atherosclerosis and not only as a circulating marker. A likely explanation for decreased C-LDL cholesterol is qualitative modification of LDL as a result of oxidation, glycation, carbamylation, occurrence of small and dense LDL, inflammatory phenomena and malnutrition.

Key words: reverse epidemiology * hemodialysis * cardiovascular risk * LDL cholesterol * lipoprotein-associated phospholipase A2 * inflammation * remnant lipoproteins * Lp(a)

Resumo

A diminuição de colesterol-LDL (c-LDL) considera-se objetivo principal do tratamento de pacientes com risco cardiovascular. Entretanto, pacientes com Doença Renal Crônica (ERC) em hemodiálise apresentam c-LDL menor de 100 mg/dL, aumentos moderados de triglicérides e baixa frequência de colesterol-HDL inferior aos valores desejáveis. Esta condição se enquadra dentro do fenômeno conhecido como "epidemiologia reversa", na qual a conhecida associação prevalente entre hipercolesterolemia, hipertensão arterial, obesidade e morbimortalidade por eventos cardiovasculares própria dos pacientes não hemodialisados. De um lado, 35% dos pacientes com ERC apresentam Diabetes Mellito tipo 2 e do outro, existem diferentes fatores patogênicos menos conhecidos como a Lipoproteína associada a Fosfolipase A2, a Proteína C Reativa, os remanescentes lipoproteicos, a Lp(a) e enzimas e proteínas associadas à HDL, como a Paraoxonase e Apo A-I. O conjunto de fatores descritos poderia substituir, em pacientes com ERC em hemodiálise, o colesterol-LDL (c-LDL), típico analito que em outros pacientes age como fator de risco e/ou patogênico de aterosclerose e não só como marcador circulante. Uma explicação plausível a respeito do c-LDL diminuído é a modificação qualitativa de LDL por oxidação, glicação, carbamilação, a presença de LDL pequenas e densas, fenômenos inflamatórios e malnutrição.

Palavras chave: epidemiologia reversa * hemodiálise * risco cardiovascular * colesterol-LDL * fosfolipase A2 associada a lipoproteínas * inflamação * remanescentes lipoproteicos * Lp(a)

Introducción

El objetivo de esta actualización es realizar un análisis de situaciones paradójicas que ocurren en la enfermedad renal crónica (ERC), especialmente en estadios terminales. Estas consisten en el hallazgo de parámetros no alterados como la disminución de C-LDL, normopeso y presión arterial dentro de rangos normales, que coexisten con la elevada morbimortalidad cardiovascular que acorta la vida de los pacientes, aún cuando reciben tratamiento de hemodiálisis. Esta situación es inversa a la de los pacientes no hemodializados, donde las variables mencionadas son fuertes predictores o patogénicos de riesgo aterogénico. Esta condición de los pacientes tratados con hemodiálisis se encuadra dentro del fenómeno conocido como "epidemiología inversa",

en el cual una relación muy frecuente entre los factores de riesgo dentro de rangos normales y la morbimortalidad por aumento de la aterogénesis de los pacientes, se aleja de lo esperado (1). Por estas razones y de acuerdo con las normativas de la *National Kidney Foundation* –DOQI- (2) y trabajos de numerosos autores como Burton *et al.* (3) se incluye a los pacientes en hemodiálisis entre los grupos de alto riesgo cardiovascular.

Es sabido que una de las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 es la ERC. Los pacientes en hemodiálisis presentan una frecuencia de alrededor del 35%, que fácilmente triplica la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 en la población general. La enfermedad renal, en general, no es detectada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a pesar de su alta incidencia. El diagnóstico precoz de la insuficiencia renal y el tratamiento de

la diabetes *mellitus* tipo 2 con hipoglucemiantes orales, disminuyen la progresión de la enfermedad renal hacia estadios más avanzados (4). Existe un cuestionamiento aún no resuelto sobre si el riesgo aterogénico es aún mayor en los pacientes renales diabéticos.

El perfil lipoproteico de los pacientes con ERC terminal se caracteriza por aumento moderado de triglicéridos (TG) y disminución de colesterol-HDL (c-HDL) (5). Las concentraciones plasmáticas de colesterol-LDL (c-LDL) en pacientes hemodializados suelen encontrarse con valores menores a 100 mg/dL, un nivel que es claramente menor del que presentan aquellos que generalmente son considerados con mayor riesgo cardiovascular. Asimismo, pueden detectarse alteraciones cualitativas en las lipoproteínas que aumentan su potencialidad aterogénica (6), las cuales explicarían las contradicciones observadas.

Otros factores patogénicos menos conocidos son la Fosfolipasa-A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2) (7), los remanentes lipoproteicos (RLPs) (8), y la lipoproteína aterotrombogénica, Lp(a) (9).

La situación patológica que se describió anteriormente en pacientes en hemodiálisis, con aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares y acortamiento de la expectativa de vida, desalentó a los nefrólogos e investigadores que, en 1970 cuando se implantó la hemodiálisis, supusieron que este procedimiento corregiría la uremia y con ésta, los problemas metabólicos asociados y etiopatogénicos que conducían a una muerte prematura por enfermedad cardiovascular. Como se ha comprobado, los resultados esperados no se produjeron porque, aunque la concentración de urea sanguínea y otros metabolitos disminuyeron, la intervención beneficiosa del tratamiento hemodialítico no detuvo los efectos deletéreos de las enfermedades cardiovasculares (10).

PERFIL LIPOPROTEICO ATEROGÉNICO EN ESTADÍO TERMINAL DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Dislipemia aterogénica

Las características de las dislipemias en los pacientes en hemodiálisis pueden inducir a confusión, porque no responden al clásico perfil lipoproteico aterogénico, en el cual la LDL es protagónica. Por el contrario, el c-LDL disminuído no indicaría de por sí la ausencia de aterosclerosis en sus diferentes manifestaciones que afectan a los pacientes hemodializados, especialmente a los diabéticos.

A pesar de los bajos valores de LDL, estas lipoproteínas se encuentran alteradas, determinando su captación con mayor afinidad por los macrófagos de la pared arterial. En trabajos previos se ha descrito que las LDL presentan mayor contenido en triglicéridos (TG), ya sea en pacientes en hemodiálisis con diabetes como sin ésta. Este enriquecimiento en TG de las LDL se asoció a la menor actividad de la enzima Lipasa Hepática que presentaban estos pacientes (6).

Este sería otro punto metabólico que da lugar a la epi-

demología inversa, dado que la enzima Lipasa Hepática, activada por la insulina, se encuentra aumentada en la insulino-resistencia y en la diabetes *mellitus* tipo 2 (11). A pesar del estado de insulino-resistencia que normalmente se establece en los pacientes con ERC, la actividad de la Lipasa Hepática es baja. Se postula que los mecanismos de insulino-resistencia en la ERC serían diferentes a los involucrados en otras situaciones de insulino-resistencia (12).

Además, otros autores demostraron un predominio en las subfracciones de LDL pequeñas y densas, que son las partículas más aterogénicas (13). Otras variantes plasmáticas de LDL con modificaciones en su estructura, como LDL oxidada, LDL glicada en diabetes y carbamylada en la uremia, darían cuenta de su aterogenicidad por alteraciones cualitativas (14) (15).

Las VLDL pueden también presentar alteraciones que determinen su mayor tiempo de vida media en circulación, explicando la hipertrigliceridemia. El incremento en apoproteína C-III, inhibidora de la Lipoproteína Lipasa, fue bien estudiado (16). No se ha profundizado en otras características de la composición de VLDL que determinan su destino y la relación con los productos de su catabolismo.

En cuanto a la HDL, esta lipoproteína se encuentra disminuída en forma moderada, y otras proteínas asociadas a HDL, como la apoproteína A-I (Apo A-I) y la paraoxonasa (PON), también se encuentran disminuídas (17) (18). La Apo A-I tiene un papel central en el transporte reverso del colesterol y acciones anti-oxidantes y anti-inflamatorias, mientras que la PON posee una función antioxidante frente a LDL. La disminución de Apo A-I y PON se asociarían con el estado inflamatorio de los pacientes evidenciado por el aumento de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) (18).

Cuadro inflamatorio

Es muy frecuente encontrar valores aumentados de PCRhs, que constituye un marcador validado de inflamación subclínica, estudiado por Ridker *et al.* (19), respondiendo a un estado inflamatorio general que se asocia con el aumento de síntesis de PCR en hígado, células endoteliales y tejido adiposo visceral, efectos promovidos por la interleuquina 6 (20).

El estudio *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) donde se valida el papel de la inflamación crónica en la aterosclerosis, Ridker (21) analizó la calidad predictora de la enzima fosfolipasa A2 (Lp-PLA2) para la incidencia de eventos y mortalidad vascular. Esta enzima pertenece a la familia de las esterasas, su nombre químico es 1-alquil-2-acetilglicerofosfolina esterasa. Se encuentra asociada a lipoproteínas –mayormente a LDL- y degrada sus fosfolípidos, especialmente los de la LDL cargada negativamente, liberando los ácidos grasos de los fosfolípidos ubicados en el sector externo de la partícula. Los ácidos grasos polinosaturados se oxi-

dan fácilmente, la LDL que los transporta se transforma en LDL oxidada con características aterogénicas (22). Se considera que la LDL oxidada es un marcador del pasaje de LDL al subendotelio debido a la producción continua de sustancias reactivas del oxígeno, menor biodisponibilidad de NO y a la presencia de citoquinas que provienen de células subendoteliales.

La Lp-PLA2, predictora de aterosclerosis, está elevada en pacientes con síndrome metabólico o diabetes *mellitus* tipo 2 (23)(24). En el estudio de Dullart *et al.* (25), que comprendió alrededor de 80 pacientes con síndrome metabólico y sus controles, se comprobó que la masa de Lp-PLA2 en plasma, no relacionada con el proceso total de esterificación del colesterol, se asocia con la actividad de la Proteína Transportadora de Colesterol Esterificado (CETP), la cual podría ser un posible blanco terapéutico. A través de este efecto, Lp-PLA2 disminuye la concentración plasmática del c-HDL y participa en la producción de LDL pequeñas y densas, ambos efectores involucrados en los procesos aterogénicos del síndrome metabólico (25).

En relación a pacientes renales en hemodiálisis, existen controversias entre los niveles de masa o su actividad en el plasma. Algunos trabajos la reportaron elevada (26), y otros autores no encontraron diferencias (18)(27).

Winkler *et al.* (28) estudiaron la actividad Lp-PLA2 en más de mil pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 en hemodiálisis, tratados con atorvastatina o placebo. Entre otros hallazgos comprobaron, después de un seguimiento de 4 años, que en aquellos tratados con atorvastatina que demostraban actividad de la enzima en el cuartilo inferior, presentaron menor riesgo de mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, reducir Lp-PLA2 con atorvastatina se asociaría con reducción en la mortalidad de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 en hemodiálisis. Al margen del papel de las estatinas sobre la Lp-PLA2, el grupo placebo mostró una situación controvertida dado que el nivel de Lp-PLA2 no se comportó como predictor.

A raíz del estudio JUPITER y otros, se deduce que la enzima debe ser evaluada, considerándose tanto la masa como la actividad, que no son paralelas si existen intervenciones farmacológicas, y que ese problema metodológico debe tenerse en cuenta al diseñar y evaluar los trabajos que incluyen este parámetro (29). Sobre la base de lo expuesto, se concluye que se necesitan más estudios para dilucidar el grado de alteración de la Lp-PLA2 en los pacientes renales terminales y su capacidad predictiva. Si ésta no estuviera incrementada, constituiría otro punto paradójico que responde a la epidemiología inversa en estos pacientes.

OTRAS LIPOPROTEÍNAS ATEROGENICAS: REMANENTES LIPOPROTEICOS Y LP(a)

En pacientes en hemodiálisis, más aún si son diabéticos, se encuentra un incremento de los remanentes lipoproteicos (RLPs) resultantes del catabolismo de

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones. Esas partículas remanentes incluyen a las Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y quilomicrones remanentes (QR) (8). La disminución en la actividad de la lipasa hepática que las degrada favorece su acumulación (6). En estudios previos, se observó en pacientes en hemodiálisis la gran capacidad predictora de estas lipoproteínas, representada por la medida de IDL, por sobre todos los parámetros lipídicos (30). Estas RLPs son aterogénicas, dado que pueden atravesar el endotelio y ser captadas sin modificación previa por los macrófagos (31). Por otra parte, estas lipoproteínas reconocen y activan al receptor LOX-1 de células endoteliales, específico para LDL oxidadas (32)(33).

Por otro lado, en pacientes en hemodiálisis se encuentran aumentados los niveles de Lp(a) circulantes (34). La estructura de Lp(a) consta de una molécula de LDL con su copia de Apoproteína B unida a un polipéptido Apoproteína(a) cuya síntesis está genéticamente determinada. La Apoproteína(a) es una cadena polipeptídica donde se pueden distinguir dominios denominados *Kringles*, que se agrupan como espirales. El número de *kringles* en cada sujeto es variable, siendo los de menor tamaño los más aterogénicos, los que a su vez determinan mayor concentración en sangre (35). Esta lipoproteína tiene carácter aterogénico como la LDL o aún mayor, dada su modificación y además se destaca su efecto trombotico por la similitud y la competencia con el plasminogéno.

Cabe destacar que la concentración plasmática de RLPs está relacionada con la Lp(a). Un efecto interesante de Lp(a), cuando ésta es de bajo peso molecular y su concentración sanguínea es alta, es la duplicación en el tiempo de residencia en plasma de los remanentes lipoproteicos. Este efecto que determina el notable aumento en el nivel plasmático de RLPs, se origina, en parte, por la competencia entre RLPs y Lp(a) por las superficies de captación de dichas lipoproteínas, que están conformadas por proteoglicanos y heparán-sulfato (36). En su interacción con RLPs, la parte activa de la molécula de Lp(a) es el Kringle KV-3-5 de la cadena polipeptídica de Apo(a).

Se debe destacar que las alteraciones mencionadas y el fenómeno de interacción RLP/Lp(a) ocurren en forma independiente a la concentración de c-LDL en plasma, obedeciendo una vez más al fenómeno de epidemiología inversa.

MALNUTRICIÓN-INFLAMACIÓN:

La morbimortalidad de los pacientes en hemodiálisis se atribuye, en gran parte, a un proceso de malnutrición e inflamación constituyendo el síndrome MIAS: Malnutrición-Inflamación-Aterosclerosis (37). En este trabajo se ha mencionado previamente el cuadro inflamatorio característico de los pacientes en hemodiálisis y el rol de la PCRhs y Lp-PLA2.

La malnutrición es un proceso que se instala progresivamente debido a las dietas pobres en proteínas, que se indican a los pacientes para prevenir la uremia, el control del contenido en hidratos de carbono simples en pacientes con síndrome metabólico y con diabetes *mellitus* tipo 2. La anemia se trata de contrarrestar por administración de eritropoyetina. No es fácil evaluar clínicamente el grado de nutrición de los pacientes en hemodiálisis porque a menudo padecen resistencia a la insulina. Su masa corporal puede variar por alteración en el balance hidroelectrolítico, en especial fosfocálcico, dependiendo de la función renal. Las mismas técnicas de hemodiálisis están cada vez son más protocolizadas y tienen en cuenta la nutrición del paciente. Entre los factores metabólicos, la albúmina puede resultar un marcador valioso, demostrado por la hipoalbuminemia que se observa frecuentemente. El estado de malnutrición en pacientes con ERC terminal se encuentra asociado con inflamación y estrés oxidativo (38).

El estado de insulino-resistencia en la ERC obedecería a un mecanismo diferente al de los estados conocidos, pero es objeto de controversias y aún no está dilucidado. Se ha sugerido que la fosfatidilinositol-3-quinasa, que participa en los caminos de señalización de la insulina, posee un rol crítico en el desarrollo de la insulino-resistencia en pacientes con ERC (12). Este mecanismo se encontraría influenciado, a su vez, por varios factores frecuentes en la enfermedad renal, como la presencia de toxinas urémicas, la deficiencia de vitamina D, acidosis metabólica, estrés oxidativo e inflamación entre otros.

En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 o síndrome metabólico, la insulino-resistencia se asocia positivamente con la presencia de obesidad de localización abdominal. En cambio, en la ERC, especialmente en estadios terminales, los pacientes no presentan mayor grado de obesidad, expresado por el índice de masa corporal, en comparación a sujetos sanos, a pesar del estado asociado de insulino-resistencia. La acumulación grasa disminuiría con el progreso de la enfermedad renal, de hecho, se ha sugerido que la obesidad, paradójicamente, ejercería un "papel protector". La mortalidad en pacientes en hemodiálisis tendría una relación inversa con el grado de obesidad -IMC- (39). Sin embargo, Nihi *et al.* comprueban una asociación positiva entre marcadores de inflamación y la medida de grasa corporal, pero no encuentran relación entre estos parámetros y el estrés oxidativo (38). El rol de la obesidad en pacientes hemodializados también obedece a la epidemiología inversa.

Finalmente, el conjunto de factores que se han descrito, podrían reemplazar al c-LDL, típico analito que en otros pacientes actúa como factor de riesgo o patogénico de aterosclerosis y no sólo como marcador. El c-LDL como parte del cálculo del *Score* de Framingham, aplicado en pacientes en hemodiálisis no sería de utilidad para anunciar la aparición de resultados adversos

en los siguientes años, en pacientes clínicamente asintomáticos.

Brevemente, el papel más relevante puede ser la modificación cualitativa de la partícula de LDL, cuyo contenido en colesterol no aumenta a pesar del incremento en el número de partículas pequeñas y densas y los estados de oxidación-glicación-carbamilación.

CORRESPONDENCIA

DRA. REGINA WIKINSKI

E-mail: rwikinski@fibertel.com.ar

Referencias bibliográficas

1. Nurmohamed SA, Nubé MJ. Reverse epidemiology: paradoxical observations in haemodialysis patients. *Neth J Med* 2005; 63(10): 376-81.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. K/DOQI Workgroup. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4 Suppl 3): S1-153.
3. Burton JO, Jefferies JH, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(5): 914-20.
4. Meyers JL, Candrilli SD, Kovacs B. Type 2 diabetes *mellitus* and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database: rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment. *Postgrad Med* 2011; 123(3): 133-43.
5. Vaziri ND. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin Dial* 2009; 22(6): 644-51.
6. González AI, Schreier L, Elbert A, Berg G, Beresan H, López G, *et al.* Lipoprotein alterations in hemodialysis: differences between diabetic and nondiabetic patients. *Metabolism* 2003; 52(1): 116-21.
7. Macphee CH, Nelson JJ, Zalewski A. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a target of therapy. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(4): 442-6.
8. Wikinski R, Schreier LE, Berg GA, Brites FD, Lopez G, González AI, *et al.* Atherogenic lipoprotein remnants in humans. *Medicina* 2010; 70(4): 375-80.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, *et al.* Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2010; 31(23): 2844-53.
10. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290(13): 697-701.
11. Berg G. Lipasa hepática, efectos sobre el metabolismo lipídico y lipoproteico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2000; 35: 201-24.
12. da Costa JA, Ikizler TA. Inflammation and insulin resistance as novel mechanisms of wasting in chronic dialysis patients. *Semin Dial.* 2009 Nov-Dec; 22 (6): 652-7. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00664.x. Review.

13. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17(4): 412-7.
14. Bucala R. Lipid and lipoprotein advanced glycosylation in diabetic cardiovascular disease. En: *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. Schwartz CJ, Born GVR (Eds.), London: Current Science UK; 1995; pp. 103-10.
15. Kraus LM, Kraus AP Jr. Carbamylation of amino acids and proteins in uremia. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: S102-7.
16. Attman PO, Knight-Gibson C, Tavella M, Samuelsson O, Alaupovic P. The compositional abnormalities of lipoproteins in diabetic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(11): 2833-41.
17. Dirican M, Akca R, Sarandol E, Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *J Nephrol* 2004; 17(6): 813-8.
18. Cacciagiú LD, González AI, Rosso LG, Meroño T, De Marziani G, Elbert A, *et al.* HDL-associated enzymes and proteins in hemodialysis patients. *Clin Biochem* 2012; 45(3): 243-8.
19. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29(8): 439-93.
20. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004; 279(47): 48487-90.
21. Albert MA, Glynn RJ, Wolfert RL, Ridker PM. The effect of statin therapy on lipoprotein associated phospholipase A2 levels. *Atherosclerosis* 2005; 182(1): 193-8.
22. Gonçalves I, Edsfieldt A, Ko NY, Grufman H, Berg K, Björkbacka H, *et al.* Evidence Supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation. *arterioscler thromb vasc biol* 2012; 12.
23. Chae JS, Kim OY, Paik JK, Kang R, Seo WJ, Jeong TS, *et al.* Association of Lp-PLA(2) activity and LDL size with interleukin-6, an inflammatory cytokine and oxidized LDL, a marker of oxidative stress, in women with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2011; 218(2): 499-506.
24. Nelson TL, Biggs ML, Kizer JR, Cushman M, Hokanson JE, Furberg CD, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and future risk of Type 2 diabetes: results from the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 1695-701.
25. Dullaart RP, Constantinides A, Perton FG, van Leeuwen JJ, van Pelt JL, de Vries R, *et al.* Plasma cholesteryl ester transfer, but not cholesterol esterification, is related to lipoprotein-associated phospholipase A2: possible contribution to an atherogenic lipoprotein profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4): 1077-84.
26. Tektaş AK, Uslu S, Yalçın AU, Sahin G, Temiz GK, Kara M, *et al.* Effects of lipoprotein-associated phospholipase A2 on arginase/nitric oxide pathway in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2012; 34 (6): 738-43. doi: 10.3109/0886022X.2012.681535. Epub 2012 May 14.
27. Moradi H, Pahl MV, Elahimehr R, Vaziri ND. Impaired antioxidant activity of high-density lipoprotein in chronic kidney disease. *Transl Res* 2009; 153(2): 77-85.
28. Winkler K, Hoffmann MM, Krane V, Drechsler C, Wanner C; for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and outcome in patients with type 2 diabetes on haemodialysis. *Eur J Clin Invest* 2011; doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02634.x.
29. Dullaart RP, Constantinides A, Perton FG, van Leeuwen JJ, van Pelt JL, de Vries *et al.* Plasma cholesteryl ester transfer, but not cholesterol esterification, is related to lipoprotein-associated phospholipase A2: possible contribution to an atherogenic lipoprotein profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr; 96 (4): 1077-84. doi: 10.1210/jc.2010-2139. Epub 2011 Jan 20.
30. Schreier L, González AI, Elbert A, Berg G, Wikinski R. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol in hemodialyzed patients. *Metabolism* 2004; 53(8):1013-5.
31. Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821(5): 858-66.
32. Wikinski R, Schreier LE, Berg GA, Brites FD, López GI, González AI, *et al.* Lipoproteínas de baja densidad y remanentes: diferentes mecanismos de oxidación y aterogénesis. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44(4): 643-6.
33. Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong KW. Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: prevention by cilostazol. *Circulation* 2004; 109(8): 1022-8.
34. Ohashi H, Oda H, Ohno M, Watanabe S, Sakata S. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 71: S242-4.
35. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D, Brewer HB Jr. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; 93(6): 2758-63.
36. Devlin CM, Lee SJ, Kuriakose G, Spencer C, Becker L, Grosskopf I, *et al.* An apolipoprotein(a) peptide delays chylomicron remnant clearance and increases plasma remnant lipoproteins and atherosclerosis in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(8): 1704-10.
37. Young P, Lombi F, Finn BC, Forrester M, Campolo-Girard V, Pomeranz V, *et al.* "Malnutrition-inflammation complex syndrome" in chronic hemodialysis. *Medicina (B Aires)* 2011; 71(1): 66-72.
38. Nihi MM, Manfro RC, Martins C, Suliman M, Murayama Y, Riella MC, *et al.* Association between body fat, inflammation and oxidative stress in hemodialysis. *J Bras Nefrol* 2010; 32(1): 9-15.
39. Hakim RM, Lowrie E. Obesity and mortality in ESRD: is it good to be fat? *Kidney Int* 1999; 55(4): 1580-1.

Aceptado para su publicación el 1 de febrero de 2013