

**Patricia A.
SCHENCK**
DVM, PhD



Enfoque diagnóstico del gato hiperlipidémico y tratamiento dietético

1 - Metabolismo de los lípidos	225
2 - Enfoque diagnóstico del paciente hiperlipidémico	229
3 - Causas de hiperlipidemia	231
4 - Hiperlipidemia primaria	233
5 - Consecuencias de la hiperlipidemia persistente	235
6 - Tratamiento de la hiperlipidemia	236
Conclusión	238
Preguntas más frecuentes	239
Referencias	240
Información nutricional de Royal Canin	244

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN ESTE CAPÍTULO

ACAT: acil-coenzima A o colesterol aciltransferasa	HDL <i>high density lipoproteins</i> , lipoproteínas de alta densidad	LDH: lactato deshidrogenasa
ALT: alanina aminotransferasa	HMGCoA reductasa: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa	LDL <i>low density lipoproteins</i> , lipoproteínas de baja densidad
AST: aspartato aminotransferasa	IDL <i>intermediate density lipoproteins</i> , lipoproteínas de densidad intermedia	LPL: lipoproteín lipasa
CETP: proteína transportadora de los ésteres de colesterol	LCAT: lecitina colesterol aciltransferasa	EM: energía metabolizable
EPA: ácido eicosapentaenoico		VLDL: <i>very low density lipoproteins</i> , lipoproteínas de densidad muy baja
DHA: ácido docosahexaenoico		

Enfoque diagnóstico del gato hiperlipidémico y tratamiento dietético



Patricia A. SCHENCK

DVM, PhD

Patricia Schenck se licenció y se doctoró en Veterinaria en la Universidad de Illinois en Champaign-Urbana. Tras trabajar en su propia clínica veterinaria, regresó a la Universidad de Florida donde realizó su tesis doctoral sobre la bioquímica de los lípidos. Después de finalizar el postdoctorado en el USDA (Peoria, Illinois), trabajó en la Universidad del estado de Ohio, investigando la regulación del calcio. Tras varios años en la industria de la alimentación para animales de compañía, en 2001 se incorporó al Departamento de Endocrinología del Centro de Diagnóstico para la Salud de la Población y de los Animales de la Universidad del estado de Michigan. Su área de investigación actual se centra en el estudio de nuevas pruebas para mejorar el diagnóstico de los trastornos del calcio y de los lípidos, la hiperlipidemia en el perro y la hipercalcemia idiopática en el gato, así como la relación entre los lípidos y la hormona paratiroidea.

El término hiperlipidemia o hiperlipemia hace referencia a la concentración anormalmente elevada de lípidos en el suero o plasma. La hiperlipidemia postprandial es fisiológica, sobre todo después de una comida rica en grasas, no obstante una hiperlipidemia en ayunas es, en cambio, indicativa de alteración del metabolismo lipídico. (La lipemia, o presencia de lípidos en el suero o plasma, es un término utilizado a menudo incorrectamente para definir la concentración excesiva de lípidos circulantes).

Los términos hiperlipidemia e hiperlipoproteïnemia a menudo se emplean indistintamente, pero la hiperlipoproteïnemia se refiere concretamente al exceso de lipoproteínas circulantes.

La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia hacen referencia respectivamente a un exceso de colesterol y de triglicéridos circulantes. Pueden presentarse de forma aislada o asociadas a hiperlipoproteïnemia.

1 - Metabolismo de los lípidos

Cualquier alteración del metabolismo lipídico puede traducirse en una hiperlipidemia anormal. Las disfunciones pueden afectar a la:

- absorción, síntesis y esterificación de los lípidos
- síntesis de las lipoproteínas, captación por los receptores
- formación y circulación de bilis o el transporte inverso del colesterol.

► Absorción de los lípidos

El colesterol y los triglicéridos se absorben en el intestino delgado. El colesterol puede proceder de los alimentos (colesterol exógeno) o de la secreción biliar y de la descamación de las células epiteliales del intestino (colesterol endógeno), que puede representar hasta el 50% del colesterol total presente en la luz del intestino delgado (Holt, 1972).

La absorción requiere la presencia de ácidos biliares y la formación de micelas. El hígado segrega las sales de ácidos biliares que a través de la bilis se transportan hacia el intestino delgado. En el gato, la mayoría de las sales se presentan conjugadas con taurina. Cuando la concentración de sales biliares es lo suficientemente elevada, se forman agregados o micelas (Feldman y col., 1983), que permiten la absorción de entre el 30 y el 60% del colesterol disponible. En la luz intestinal los ésteres de colesterol de las micelas, se hidrolizan por acción de la enzima colesterol esterasa pancreática. El colesterol libre difunde de manera pasiva a través de la pared de las células de la mucosa intestinal (Westergaard y Dietschy, 1976). Dentro de la célula, el colesterol libre se vuelve a esterificar con ácidos grasos gracias a la enzima acil-CoA o colesterol aciltransferasa (ACAT). A continuación, la combinación de colesterol libre y de ésteres de colesterol se incorpora a los quilomicrones.

En la luz intestinal, los triglicéridos se hidrolizan por la lipasa pancreática a monoglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos libres (Figura 1). Todos estos compuestos formarán después micelas mixtas con el colesterol, fosfolípidos y sales biliares. Estas micelas mixtas liberarán a su vez monoglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos libres a nivel de la pared intestinal, donde son absorbidos. En la célula intestinal, los monoglicéridos y los diglicéridos vuelven a esterificarse para formar triglicéridos. Estos, junto con los ésteres de colesterol, el colesterol libre, los fosfolípidos y las proteínas se incorporan a los quilomicrones para ser liberados a la circulación a través del sistema linfático por vía del canal torácico.

► Síntesis del colesterol

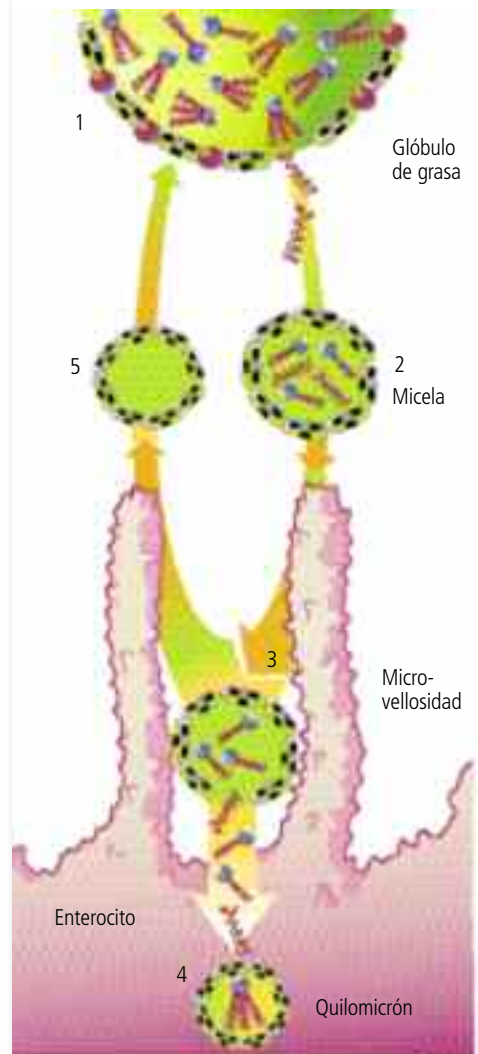
La síntesis del colesterol endógeno contribuye al mantenimiento de la concentración total de colesterol del organismo. Casi todas las células pueden sintetizarlo, aunque la síntesis es más elevada en el hígado y en el intestino (Turley y Dietschy, 1981). En el hombre se sintetiza aproximadamente 1 g de colesterol al día a partir de acetil-CoA. El factor limitante de la síntesis del colesterol está representado por la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCoA reductasa) (Alberts, 1988).

► Producción de lipoproteínas

Las lipoproteínas son los principales transportadores de colesterol en la sangre y tienen un importante papel en el suministro de colesterol a todos los tejidos. Las lipoproteínas circulantes se clasifican según su tamaño, densidad y comportamiento electroforético (Mahley y Weisgraber, 1974). Las lipoproteínas humanas se conocen muy bien (Alaupovic y col., 1968; Assmann y Menzel, 1982; Shepherd y Packard, 1989), pero dado que existen numerosas diferencias con las del gato no es posible establecer una correlación directa (Mahley y col., 1974; Mahley y Weisgraber, 1974).

FIGURA 1 - DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS LÍPIDOS

(Según Gogny, 1994)



- | | |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1- Glóbulo de grasa: las lipasas actúan en la superficie de la emulsión | ● sales biliares |
| | ● lipasa y colipasa |
| 2- Micela: forma de transporte de los lípidos | ● ácidos grasos libres |
| | ● monoglicéridos |
| | ● diglicéridos |
| 3- Liberación de los lípidos en los enterocitos | ● triglicéridos |
| 4- Resíntesis de los triglicéridos e incorporación en los quilomicrones | |
| 5- Absorción de las sales biliares en el íleon | |

Las lipoproteínas son partículas micelares de núcleo hidrófobo, con triglicéridos y ésteres de colesterol, cuya superficie externa anfipática está formada por fosfolípidos, colesterol no esterificado y proteínas (Assmann y Menzel, 1982). Cada clase de lipoproteínas se caracteriza en general por el tipo de proteínas que la componen. Las partículas de lipoproteínas no son estáticas, y están en un estado de equilibrio dinámico, y se transfieren los componentes de una lipoproteína a otra.

Existen cinco clases principales de lipoproteínas:

- Quilomicrones
- Lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL (*very low density lipoproteins*)
- Lipoproteínas de densidad intermedia o IDL (*intermediate density lipoproteins*)
- Lipoproteínas de baja densidad o LDL (*low density lipoproteins*)
- Lipoproteínas de alta densidad o HDL (*high density lipoproteins*)


Ciertos mamíferos, como el hombre y la mayoría de los simios, tienen un predominio de LDL y se denominan “mamíferos LDL” (Chapman, 1986). Los mamíferos LDL son más sensibles a las elevaciones del colesterol LDL y al desarrollo de la aterosclerosis. El gato y la mayoría del resto de mamíferos se clasifican como “mamíferos HDL” porque predominan las HDL circulantes. Los mamíferos HDL son menos sensibles a concentraciones elevadas de colesterol LDL y son más resistentes al desarrollo de la aterosclerosis (Tabla 1).

► Quilomicrones

Los quilomicrones son las lipoproteínas más voluminosas y menos densas (Tabla 2). Son ricos en triglicéridos, pobres en proteínas y no migran por electroforesis (Bauer, 1996). Los quilomicrones contienen diferentes tipos de apoproteínas. En la circulación periférica, los quilomicrones ceden la apoproteína A a las HDL a cambio de las apoproteínas C y E (Figura 2), lo que aumenta su contenido en proteínas (Capurso, 1987). Queda un quilomicrón residual.

La apoproteína C-II de los quilomicrones activa la lipoproteína lipasa (LPL) que hidroliza a los triglicéridos presentes en los quilomicrones, creando así una partícula rica en fosfolípidos. La lipoproteína lipasa se une a las superficies de las células endo-

TABLA 1 - PREDOMINIO DE TIPOS DE LIPOPROTEÍNAS SEGÚN LA ESPECIE

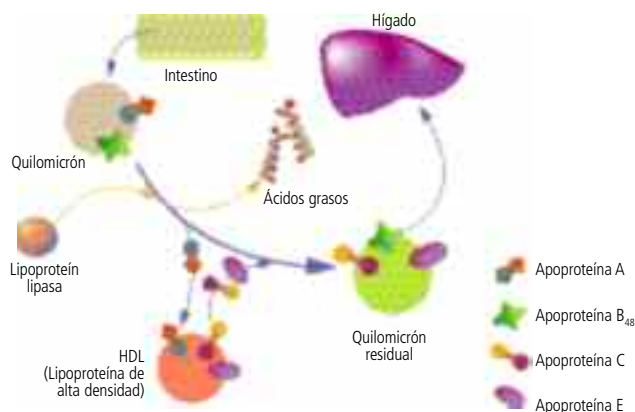
“Mamíferos LDL” 	“Mamíferos HDL” 
Hombre y mayoría de simios	Perro
Conejo	Gato
Hámster	Caballo
Cobaya	Rumiantes
Cerdo	Rata
Camello	Ratón
Rinoceronte	Mayoría del resto de mamíferos

LDL: Lipoproteínas de baja densidad (*Low Density Lipoproteins*)

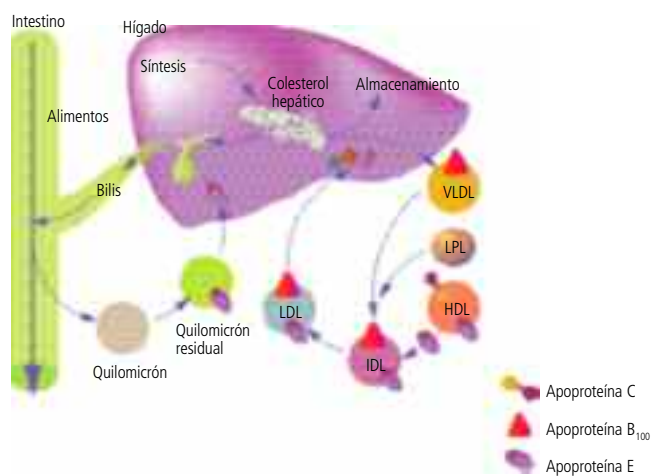
HDL: Lipoproteínas de alta densidad (*High Density Lipoproteins*)

TABLA 2 - CARACTERÍSTICAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS FELINAS

COMPOSICIÓN APROXIMADA (%)								
Lipoproteínas	Densidad de hidratación g/ml	Movilidad electroforética	Triglicéridos	Ésteres de colesterol	Colesterol libre	Proteínas	Fosfolípidos	Principales apoproteínas
Quilomicrones	0,960	Fase inicial	90	2	1	2	6	B ₄₈
VLDL	< 1,006	β (pre-β)	60	13	7	5	15	B ₁₀₀ , E, C
LDL	1,030 – 1,043	β	10	38	8	22	22	B ₁₀₀
HDL	-	-	4	16	6	50	25	-
- HDL2	1,063 – 1,100	α1	-	-	-	-	-	E, A-1, C
- HDL3	1,100 – 1,210	α1	-	-	-	-	-	A, C

FIGURA 2 - METABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES

Las células de la mucosa intestinal liberan a los vasos linfáticos y a la circulación partículas de quilomicrones que contienen una elevada concentración de triglicéridos. La lipoproteína lipasa hidroliza los triglicéridos del interior de los quilomicrones, liberando ácidos grasos y disminuyendo así el nivel de triglicéridos de los quilomicrones, originando quilomicrones residuales. Además, se produce un intercambio de apoproteínas entre las HDL y los quilomicrones. Los quilomicrones ceden la apoproteína A a las HDL a cambio de las apoproteínas C y E. Los quilomicrones residuales formados son reconocidos por los receptores de la apoproteína E presentes en los hepatocitos, y son retirados de la circulación. Una deficiencia en la actividad de la lipoproteína lipasa se traduce en una persistencia de quilomicrones en la circulación.

FIGURA 3 - METABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES

Las partículas de quilomicrones que contienen lípidos son liberadas desde el intestino a la circulación. Así se forman quilomicrones residuales ricos en colesterol, que son reconocidos por los receptores de la apoproteína E presentes en los hepatocitos. Una vez dentro del hepatocito, el colesterol puede ser almacenado en forma de ésteres de colesterol (por la acción de la ACAT), o puede excretarse con la bilis en forma de colesterol o de ácidos biliares o puede ser secretado en las partículas VLDL. La síntesis de colesterol en el hepatocito (por la HMG-CoA reductasa) contribuye al pool de colesterol total disponible. La hidrólisis de los triglicéridos por la lipoproteína lipasa dentro de las VLDL secretadas y el intercambio de apoproteínas dan lugar a las IDL pobres en triglicéridos, que a su vez originan las LDL, también pobres en triglicéridos y enriquecidas en colesterol. El receptor de las LDL reconoce las apoproteínas B y E, y permite su fijación y su eliminación de la circulación. Una actividad insuficiente de la lipoproteína lipasa provoca la persistencia de las VLDL en la circulación.

teliales e interacciona con el heparán sulfato asociado a la membrana (Nilsson-Ehle y col., 1980). La formación de los quilomicrones residuales es necesaria para la depuración hepática (Cooper, 1977). Una vez formados los quilomicrones residuales, son rápidamente eliminados de la circulación por los receptores de la apoproteína E de las células hepáticas (Mahley y col., 1989).

► Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Las VLDL son sintetizadas por los hepatocitos (Figura 3) y son los transportadores principales de los triglicéridos (Mills y Taylaur, 1971). Las VLDL son más pequeñas y más pesadas que los quilomicrones. Su densidad es $<1,006$ g/ml y contienen las apoproteínas B_{100} , E y C. Las VLDL se unen a la LPL, que hidroliza los triglicéridos presentes en las VLDL. En este proceso se pueden crear residuos de VLDL que pueden eliminarse a través del hígado mediante un proceso de captura ligado o no a receptores (Havel, 1984). Las VLDL del gato muestran una migración pre- β por electroforesis semejante a la del hombre.

► Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Las HDL transfieren la apoproteína E a las VLDL, creando una partícula IDL. Una mayor pérdida de triglicéridos, fosfolípidos y apoproteínas conduce a la formación de las LDL. La retirada de las LDL de la circulación se hace a través del receptor de LDL que se une a las apoproteínas B y E (Goldstein y Brown, 1984). Las LDL felinas tienen una migración de tipo β en la electroforesis de las lipoproteínas, su densidad es de $1,030$ – $1,043$ g/ml y contienen la apoproteína B_{100} .

► Las lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las HDL son las lipoproteínas más pequeñas y más pesadas, más ricas en proteínas y más pobres en triglicéridos de todas las lipoproteínas. Al contrario que en el hombre, pero al igual que en el perro, el gato posee cerca de 5 veces más HDL que LDL. Las HDL felinas se dividen en 2 subclases según su composición y su densidad:

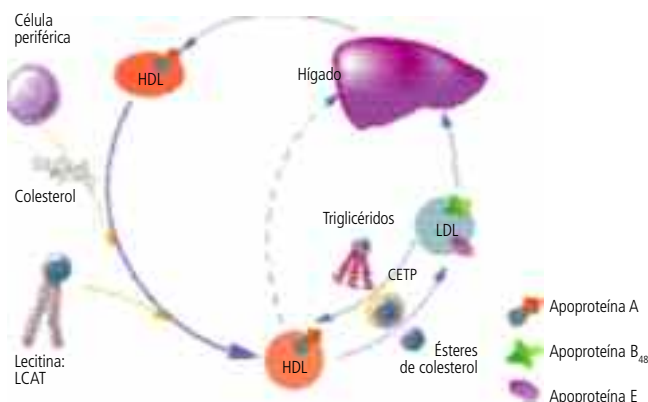
- Las HDL2 tienen una densidad de 1,063 – 1,100 g/ml, y contienen las apoproteínas E, A-1 y C.
- Las HDL3 son más pequeñas, con una densidad de 1,100 – 1,210 g/ml, y contienen las apoproteínas A y C.

Las HDL2 y HDL3 tienen una migración de tipo $\cdot 1$ en electroforesis de lipoproteínas (Demacker y col., 1987).

Las HDL nacientes son inicialmente secretadas por el hígado (Figura 4) y contienen muy poco colesterol libre y ésteres de colesterol. El colesterol libre se transfiere desde las células periféricas a las nuevas o nacientes HDL, y estas partículas ricas en colesterol sirven de sustrato a la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), que transforma el colesterol libre en ésteres de colesterol. Al aumentar la concentración de ésteres de colesterol, aumenta el volumen del núcleo de las HDL y se vuelve más esférico. La lipasa hepática también puede desempeñar una función en la interconversión de las subfracciones de HDL (Groo y col., 1981). La conversión del colesterol libre en ésteres de colesterol y su transferencia a otras lipoproteínas permite que el exceso de colesterol libre pase de la superficie de las células y de otras lipoproteínas a las HDL (Kostner y col., 1987). La LCAT desempeña por tanto un papel clave en la transferencia del colesterol libre desde los tejidos periféricos hasta el hígado (Albers y col., 1986).

En el hombre, la proteína transportadora de los ésteres de colesterol (CETP) es la responsable del intercambio de ésteres de colesterol y de triglicéridos entre las HDL y LDL o VLDL. Los ésteres de colesterol procedentes del colesterol libre de las células periféricas se transfieren a las LDL, que pueden regresar al hígado al ser captadas por los receptores. Se trata de un mecanismo denominado “transporte inverso del colesterol” (Noel y col., 1984). Sin embargo, los gatos tienen niveles bajos de CETP (Guyard-Dangremont y col., 1998) y el paso de ésteres de colesterol a las LDL se ve por tanto reducido. En ausencia de esta transferencia, las HDL, saturadas de ésteres de colesterol, se denominan HDL1 o HDLc. En el gato, el transporte inverso del colesterol se completa con la captación de las HDL por parte del hígado. El gato es un “mamífero HDL”, ya que la mayoría del colesterol circulante es transportado por las HDL y no puede ser transferido a las LDL como en el caso del hombre (“mamífero LDL”).

FIGURA 4 - TRANSPORTE INVERSO DEL COLESTEROL



El hígado segrega las HDL discoidales (HDL nacientes), que reciben el colesterol no esterificado de las células periféricas. La LCAT presente en la circulación esterifica este colesterol, formando partículas más esféricas ricas en ésteres de colesterol. Si la proteína transportadora de los ésteres de colesterol (CETP) está presente, se transfieren los ésteres de colesterol de las HDL a las LDL, junto con un intercambio de triglicéridos de las LDL a las HDL. Las LDL que transportan los ésteres de colesterol procedentes de las células periféricas regresan al hígado, completando así el proceso del transporte inverso del colesterol. Los animales que tienen poca CETP, poseen otros mecanismos para devolver el colesterol al hígado directamente a través de las HDL.

2 - Enfoque diagnóstico del paciente hiperlipidémico

Cuando un gato presenta hiperlipidemia tras un ayuno de 10 a 12 horas (Figura 5) hay que investigar la causa (Figura 6). Conviene comprobar que el gato realmente está en ayunas y asegurarse de que no ha tenido acceso a la comida antes de tomar la muestra de sangre. Una vez confirmada la hiperlipidemia, hay que abordar todas las causas de hiperlipidemia secundaria antes de considerar la hiperlipidemia primaria.

► Turbidez del suero

La evaluación visual del grado de turbidez del suero puede proporcionar una estimación de la concentración sérica de triglicéridos:

- Suero normal y limpio: concentración de triglicéridos < 200 mg/dl (2,3 mmol/l)
- Suero turbio: concentración de triglicéridos de aproximadamente 300 mg/dl (3,4 mmol/l)
- Suero opaco: concentración de triglicéridos próxima a 600 mg/l (6,8 mmol/l)
- Suero con aspecto de leche desnatada: concentración de triglicéridos cercano a 1000 mg/l (11,3 mmol/l).
- Suero con aspecto de leche entera: concentración de triglicéridos que puede alcanzar de 2500 (28,2 mmol/l) a 4000 mg/dl (45,2 mmol/l).

► Prueba de refrigeración

Puede realizarse una sencilla prueba de refrigeración para determinar las clases de lipoproteínas que hay en exceso (Figura 7). Se deja la muestra de suero en el frigorífico durante toda la noche. Al día siguiente, los quilomicrones, que son lipoproteínas menos densas, formarán una “capa lechosa” flotando sobre la superficie de la muestra (Rogers, 1977). Si el suero bajo esta capa de quilomicrones está limpio y claro, sólo hay exceso de quilomicrones. Esto quiere decir que el animal no estaba en ayunas o tiene una hiperquilomicronemia primaria. Si el suero bajo la capa de quilomicrones tiene un aspecto turbio,



Figura 5 - Aspecto del suero normal y del suero hiperlipidémico. El suero normal debe estar limpio, sin signos de turbidez (tubo de la izquierda). Un suero turbio en ayunas indica la presencia de un exceso de lípidos (tubo de la derecha).



Figura 7 - Prueba de refrigeración de un suero hiperlipidémico. A la izquierda, la muestra de suero procedente de un animal en ayunas indica hiperlipidemia. Después de mantenerlo en el frigorífico, a la derecha, la “capa lechosa” flota en la superficie del suero. Esta capa se debe al aumento de quilomicrones presentes en la muestra. El suero que se encuentra bajo la capa lechosa también está turbio, lo que indica la presencia en exceso de otras lipoproteínas (además de quilomicrones).

FIGURA 6 - DIAGRAMA PARA AYUDAR A DETERMINAR LA CAUSA DE UNA HIPERLIPIDEMIA SÉRICA

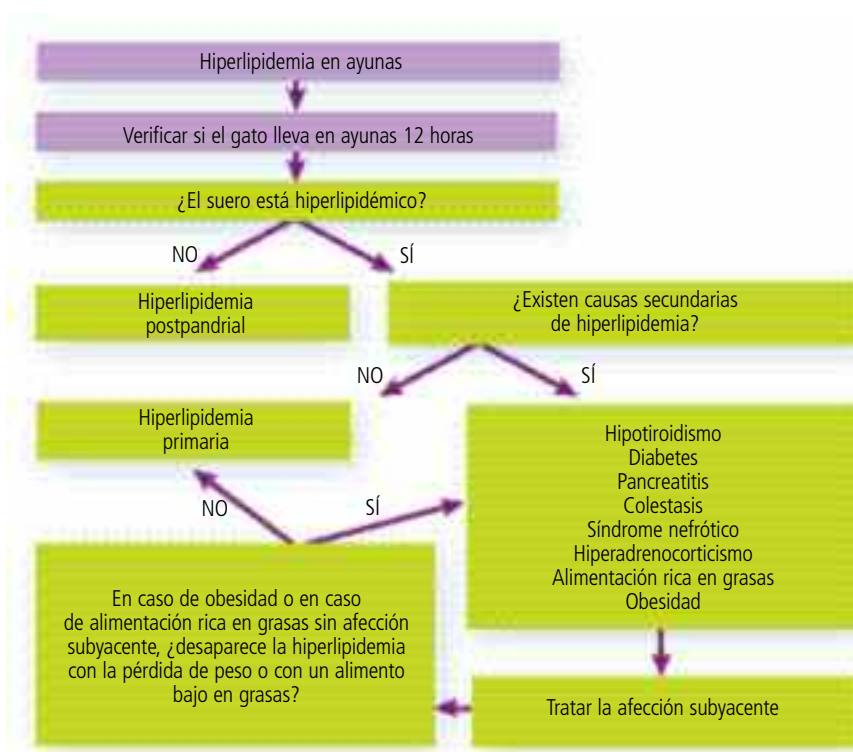
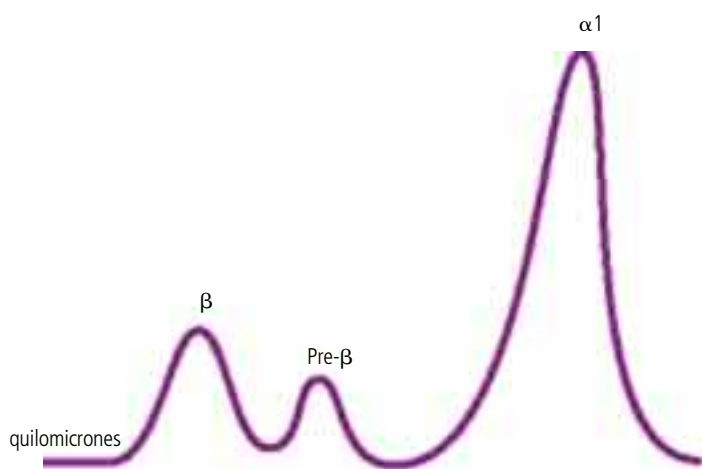


FIGURA 8 - PATRÓN DENSITOMÉTRICO DE LA ELECTROFESIS DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE UN GATO NORMAL



Los picos representan de izquierda a derecha las concentraciones relativas de lipoproteínas que migran a la zona β (LDL), a la zona pre- β (VLDL) y a la zona $\alpha 1$ (HDL2/HDL3). Obsérvese el predominio de las lipoproteínas que migran a la zona $\alpha 1$ en el gato normal (mamífero HDL). En el gato sano puede haber un porcentaje bajo de quilomicrones. Los quilomicrones se observarán en ese caso con un pequeño pico al origen (sin migrar).

la hiperquilomicronemia está acompañada de otras lipoproteínas en exceso. Si, después de mantener el suero en el frigorífico, no se forma la “capa lechosa”, es que no hay quilomicrones y la hiperlipidemia visible se debe a un exceso de otras lipoproteínas.

► Electroforesis de lipoproteínas

La electroforesis es útil para la determinación de la clase de lipoproteínas séricas. En la electroforesis, las lipoproteínas se separan según su carga y su movilidad en un gel de agarosa. A continuación, el gel se tiñe y se analiza con la ayuda de un densitómetro para identificar las lipoproteínas de manera semicuantitativa (Figura 8). La electroforesis de las proteínas debe realizarse con suero fresco recién obtenido, no congelado, y los resultados deben interpretarlos una persona con experiencia en lipoproteínas felinas (es decir, no de un laboratorio humano), porque existen diferencias en el perfil electroforético entre el gato y el hombre. La electroforesis de las lipoproteínas no es una prueba cuantitativa, pero es útil para identificar la presencia excesiva de una clase en concreto de lipoproteínas.

► Ultracentrifugación

La ultracentrifugación permite separar las lipoproteínas según su densidad. Requiere tiempo, un equipo costoso y habilidad suficiente, para obtener resultados fiables. La ultracentrifugación se utiliza sobre todo en el área de investigación.

► Interacciones en el suero

Existen otras sustancias en el suero que pueden interferir en la medición de los lípidos:

- la hiperbilirrubinemia puede hacer que la medición del colesterol sea falsamente baja
- si el nivel de colesterol es superior a 700 mg/dl, la concentración de triglicéridos medida puede estar infravalorada (Shephard y Whiting, 1990)
- la hipertrigliceridemia puede también infravalorar la concentración de colesterol (Cobbaert y Tricarico, 1993)
- el pentobarbital puede provocar un falso aumento de la medida de los triglicéridos (Hata y col., 1978) pero el fenobarbital no tiene efecto sobre la concentración del colesterol (Foster y col., 2000).

Dependiendo del método de análisis utilizado, la hiperlipidemia puede interferir con algunas pruebas. Puede provocar un aumento de cerca del 2 % de los niveles de sodio, urea, glucosa, cloruro y proteínas totales (Miyada y col., 1982). Los niveles de calcio total y cortisol pueden estar ligeramente aumentados (Darras y col., 1992), pero sin ser significativos desde el punto de vista clínico (Lucena y col., 1998). El nivel de bilirrubina puede estar sobreestimado (Ng y col., 2001), así como la concentración de inmunoglobulina A, inmunoglobulina M, haptoglobina y $\alpha 1$ -antitripsina (Bossuyt y Blanckaert, 1999). La concentración de lactato deshidrogenasa (LDH) está reducida y los niveles de AST y ALT están aumentados (Miyada y col., 1982). La hipertrigliceridemia puede interferir en la medición de los glóbulos blancos, glóbulos rojos, hemoglobina y plaquetas (Peng y col., 2001) y provocar un falso incremento del nivel de haptoglobina (Weidmeyer y Solter, 1996). El nivel de hemoglobina glicosilada puede verse disminuido (Garrib y col., 2003) mientras que la tiroxina libre medida por ELISA puede estar aumentada (Lucena y col., 1998). Sin embargo, niveles de triglicéridos de hasta 1000 mg/dl no tienen efecto sobre la medida del fenobarbital (Baer y Paulson, 1987).

3 - Causas de hiperlipidemia

La hiperlipidemia puede ser secundaria a otras afecciones que provoquen anomalías lipídicas o bien, puede tratarse de un trastorno primario del metabolismo lipídico (**Tabla 3**). En el gato, los trastornos primarios conocidos son la hiperquilomicronemia hereditaria y la hipercolesterolemia idiopática. En cuanto a la hiperlipidemia secundaria, puede ser consecuencia de: hipotiroidismo, pancreatitis, diabetes mellitus, síndrome nefrótico, hiperadrenocorticismo, colestasis, obesidad o alimentación excesivamente rica en grasas.

► Hipotiroidismo

El hipotiroidismo espontáneo es poco frecuente en gatos, y puede ser congénito o adquirido. En el gato, suele ser de origen yatrogénico, secundario al tratamiento de hipertiroidismo. En el perro, el aumento de colesterol y triglicéridos sanguíneos está asociado al hipotiroidismo (Rogers y col., 1975; Boretti y col., 2003), pero el aumento de colesterol es en general moderado (Jaggy y col., 1994). El colesterol y los triglicéridos se normalizan con el tratamiento tiroideo de reposición adecuado (Rogers y col., 1975). Estos cambios no se han documentado en gatos con hipotiroidismo.

En personas con hipotiroidismo se observa una reducción del ARNm para los receptores de las LDL, lo que provoca una disminución de la depuración del colesterol y de los quilomicrones (Kovanen, 1987). La actividad de la lipoproteína lipasa puede estar modificada (Pykalisto y col., 1976; Hansson y col., 1983) y la excreción de colesterol en la bilis puede estar disminuida (Gebhard y Prigge, 1992). La síntesis del colesterol también disminuye, pero la reducción de su eliminación es más significativa que la menor síntesis, lo que provoca un aumento neto del nivel de colesterol (Field y col., 1986).

En el perro con hipotiroidismo se ha descrito una aterosclerosis espontánea (Manning, 1979), pero esto no se ha observado en el gato.

► Pancreatitis

En el hombre, la pancreatitis se asocia a una disminución de la actividad de la LPL (Hazzard y col., 1984). Esta disminución puede provocar el aumento de la concentración de triglicéridos con una eliminación más lenta de los quilomicrones. Dos perros con pancreatitis, tenían la actividad de la LPL moderadamente disminuida y se normalizaron los valores con el tratamiento y la resolución de la pancreatitis (Schenck, observaciones no publicadas).

En el gato, la pancreatitis provoca generalmente hiperlipidemia, con aumento del colesterol sérico (Hill y Harner Winkle, 1993) y a veces de triglicéridos. La pancreatitis puede ser una causa o una consecuencia de la hiperlipidemia. Las anomalías de las lipoproteínas no son del todo conocidas en los gatos con pancreatitis.

► Diabetes mellitus

En caso de diabetes mellitus se observa un aumento típico de las concentraciones de triglicéridos y de colesterol (Rogers y col., 1975). Las anomalías asociadas con las lipoproteínas están bien descritas en el hombre, aunque no es así en el caso del gato diabético.

En las personas diabéticas, hay una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa, con un aumento de ácidos grasos libres (Steiner y col., 1975) y de la actividad de la lipasa hepática (Muller y col., 1985). La concentración urinaria de mevalonato está multiplicada aproximadamente por 6, lo que indica un aumento de la síntesis global del colesterol. La actividad de la HMG-CoA reductasa también aumenta, tanto en el intestino como en el hígado (Kwong y col., 1991; Feingold y col., 1994). Además la absorción intestinal del colesterol también puede estar elevada en caso de diabetes (Kwong y col., 1991) (Gylling y Mettinen, 1996). La capacidad de eliminar las VLDL de la circulación está alterada (Wilson y col., 1986) y hay una disminución del número y de la afinidad de los receptores de las LDL (Takeuchi, 1991). La retención prolongada de las lipoproteínas residuales puede contribuir a un aumento del suministro de colesterol a los tejidos extrahepáticos. La concentración aumen-

TABLA 3
CAUSAS DE HIPERLIPIDEMIA
EN EL GATO

Hiperlipidemia postprandial

Hiperlipidemia primaria
Hiperquilomicronemia hereditaria
Hipercolesterolemia idiopática

Hiperlipidemia secundaria
Hipotiroidismo
Pancreatitis
Diabetes mellitus
Síndrome nefrótico
Hiperadrenocorticismo
Colestasis
Obesidad
Alimentación "rica en grasas"

Dado que el hombre y el gato presentan una diabetes de tipo 2 caracterizada por una resistencia a la insulina, es probable que las lipoproteínas sean similares.



© Y. Lancon/RCC/British shorthair

tada de HDL1 refleja un trastorno del transporte del colesterol de las células periféricas hacia el hígado (Wilson y col., 1986).

En la necropsia de un perro con diabetes se ha observado un caso de aterosclerosis espontánea (Sottiaux, 1999), pero no se ha dado todavía ningún caso en gatos diabéticos.

► Síndrome nefrótico

En el gato con síndrome nefrótico no se han determinado las anomalías de las lipoproteínas. A veces los gatos con síndrome nefrótico presentan aumentos moderados del colesterol y de triglicéridos séricos.

En el hombre, se han descrito bien las alteraciones de las lipoproteínas asociadas al síndrome nefrótico y a la enfermedad renal crónica. Existe una relación entre la progresión de la insuficiencia renal y el colesterol sérico total (Washio y col., 1996). La actividad de la lipoproteín lipasa está reducida, lo que explica la hipertrigliceridemia debida a la disminución del aclaramiento de lipoproteínas (Olbricht, 1991). Existe una reducción del aclaramiento de las LDL (Shapiro, 1991; Vaziri y col., 1996) por la disminución de la expresión de los receptores de LDL (Portman y col., 1992). El aumento de las LDL también puede deberse al aumento de su síntesis (de Sain-van der Velden y col., 1998). La actividad de la HMG-CoA reductasa aumenta en el hígado (Szolkiewicz y col., 2002; Chmielewski y col., 2003) y el aumento del colesterol no regula los receptores de las LDL (Liang y Vaziri, 1997). El transporte inverso del colesterol está alterado (Kes y col., 2002) y la actividad de la ACAT en el hígado está aumentada, mientras que la correspondiente a la LCAT disminuye (Liang y Vaziri, 2002).

Las VLDL aumentan como consecuencia de la reducción de su catabolismo (de Sain-van der Velden y col., 1998). La proteinuria también puede estimular la síntesis de las VLDL en el hígado, inducida por la hipoalbuminemia (D'Amico, 1991). La alteración del aclaramiento de las VLDL puede deberse a la deficiencia de apoproteínas C-II, C-III y E, creando partículas VLDL más pequeñas que los receptores no pueden eliminar con eficacia (Deighan y col., 2000). Esta estructura alterada de las VLDL se traduce en una modificación de la unión de la lipoproteín lipasa asociada al endotelio (Shearer y Kaysen, 2001). La proteinuria puede estar asociada a la pérdida urinaria de sulfato de heparina, un cofactor importante para la lipoproteín lipasa (Kaysen y col., 1986). La síntesis de apoproteína A-I en el hígado aumenta como respuesta a la proteinuria (Marsh, 1996) y el catabolismo de las proteínas aumenta en los tejidos periféricos.

► Hiperadrenocorticismismo

El hiperadrenocorticismismo es poco frecuente en el gato, y puede acompañarse de hipercolesterolemia (Moore y col., 2000). La hipercolesterolemia es más común cuando el hiperadrenocorticismismo es de origen hipofisario que cuando está inducido por tumores suprarrenales. Muchos gatos con hiperadrenocorticismismo son también diabéticos, lo que provoca un aumento del colesterol sérico y otras anomalías en el metabolismo lipídico. En los perros con hiperadrenocorticismismo, se observa un aumento de la concentración de VLDL y LDL, pero esto aún no se ha observado en gatos.

La actividad de la lipoproteín lipasa puede estar disminuida mientras que aumenta la actividad de la lipasa hepática (Berg y col., 1990). Además, el hiperadrenocorticismismo estimula la producción de VLDL en el hígado (Taskinen y col., 1983). El exceso de glucocorticoides estimula la lipólisis y esta degradación excesiva de las grasas supera la capacidad de eliminación del hígado. La aparición de una hepatopatía esteroidea en caso de hiperadrenocorticismismo puede provocar estasis biliar agravando los trastornos del metabolismo lipídico.

► Colestasis

En caso de colestasis en el gato, puede observarse una hipercolesterolemia (Center y col., 1983). Es posible que la composición de las lipoproteínas se altere (Danielsson y col., 1977), pero no se han estudiado estas alteraciones en gatos con colestasis. La lipodosis hepática secundaria a la pérdida de peso, puede provocar colestasis por la acumulación del exceso de triglicéridos en los hepatocitos. La lipodosis hepática provoca un aumento de triglicéridos, VLDL y LDL (Blanchard y col., 2004). La concentración de triglicéridos aumenta en las LDL y el colesterol se acumula en las HDL, lo que sugiere que hay un aumento de la síntesis de las VLDL y una disminución del catabolismo de las VLDL/LDL.

► Obesidad

La prevalencia de la obesidad en el gato ha aumentado de manera considerable, y ocasiona alteraciones de los lípidos séricos. Un estudio realizado con 10 gatos obesos indica que las concentraciones séricas de triglicéridos y de colesterol aumentan de manera significativa, con un aumento de los triglicéridos en las VLDL, con respecto a gatos delgados (Hoenig y col., 2003). En cambio, el nivel de ácidos grasos no esterificados y de fosfolípidos no son significativamente diferentes y la ultracentrifugación no pone de manifiesto una diferencia de densidad en las lipoproteínas. La actividad de la LPL es menor en gatos obesos (Hoenig y col., 2006), al igual que en perros obesos (Schenck, datos no publicados). La pérdida de peso disminuye los niveles séricos de triglicéridos y colesterol, con una disminución de LDL y VLDL (Fetman y col., 1998). Otro estudio demuestra que la pérdida de peso en gatos obesos disminuye la colesterolemia, pero sin disminuir las LDL (Dimski y col., 1992).

► Alimentación alta en grasas

El consumo de alimentos muy ricos en grasa puede provocar una hiperlipidemia y una elevación moderada de las concentraciones séricas de triglicéridos y de colesterol (Ginzinger y col., 1997; Thiess y col., 2004). Las concentraciones de HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos fueron estadísticamente elevadas en gatos alimentados, durante 2 - 8 meses, con un alimento con un 30% de grasas y un 3% de colesterol (en base al alimento tal cual) (Ginzinger y col., 1997). En cambio, en esta especie, no se han estudiado las modificaciones en la migración electroforética de las lipoproteínas. También queda por determinar todavía el nivel de grasa del alimento que induce cambios en los niveles de colesterol y de triglicéridos, sin colesterol adicional del alimento.

4 - Hiperlipidemia primaria

Si se comprueba que la hiperlipidemia se produce después de un ayuno de 10 a 12 horas, y se han eliminado todas las causas posibles de hiperlipidemia secundaria, hay que contemplar la posibilidad de una hiperlipidemia primaria. En efecto, existe un tipo bien descrito de hiperlipidemia primaria hereditaria en el gato. En el hombre, se han identificado varias mutaciones o anomalías genéticas responsables de la hiperlipidemia primaria. Es probable que otros estudios permitan identificar las anomalías genéticas relacionadas con la hiperlipidemia primaria en el gato.

La hiperquilomicronemia familiar idiopática se describió por primera vez en dos gatos de Nueva Zelanda (Jones y col., 1983). Después, se han dado casos de hiperquilomicronemia idiopática en numerosos países, entre ellos Estados Unidos (Bauer y Verlander, 1984; Grieshaber y col., 1991), Francia (Jones, 1993) e Inglaterra (Watson y col., 1992). El hecho de que en los estudios iniciales muchos gatos estuvieran emparentados sugiere que la enfermedad sea hereditaria.

Los signos clínicos más frecuentes de hiperquilomicronemia hereditaria son el xantoma y la *lipemia retinalis* (Tabla 4) (Jones, 1993).

El **xantoma** es el depósito de lípidos en la piel (Figura 9) y órganos internos. Los xantomas suelen estar presentes sobre los nervios periféricos (Jones y col., 1986) y pueden ser la causa del síndrome de Horner, parálisis del nervio tibial o parálisis del nervio radial. También se pueden encontrar xantomas en el hígado, bazo, ganglios linfáticos, riñones, músculos e intestino (Thompson y col., 1989; Johnstone y col., 1990; Grieshaber y col., 1991; Chanut y col., 2005). La histopatología de estas lesiones se caracteriza por la acumulación anormal de lípidos en los tejidos (Thompson y col., 1989).

La hiperquilomicronemia familiar idiopática afecta a los gatitos o gatos jóvenes y a numerosas razas.



© Y. Lonsaud/RCP/Peran

TABLA 4 - SIGNOS CLÍNICOS DE HIPERLIPIDEMIA EN EL GATO

Xantoma cutáneo (muy frecuente)
Lipemia retinalis (muy frecuente)
 Queratopatía lipídica
 Parálisis de nervios periféricos
 Síndrome de Horner
 Parálisis del nervio tibial
 Parálisis del nervio radial
 Esplenomegalia
 Disminución de la masa grasa
 Retraso del crecimiento
 Debilidad (menos frecuente)
 Letargia (menos frecuente)



© Vincent Blorange

Figura 9 - Xantoma en un gato con hiperlipidemia.

Los xantomas suelen estar presentes en los nervios periféricos y pueden ser la causa del síndrome de Horner.



© Patricia A. Schenck

Figura 10 - Aspecto de la sangre en caso de hiperquilomicronemia.

En la hiperquilomicronemia hereditaria los triglicéridos y el colesterol séricos están muy elevados y a menudo la sangre tiene el aspecto de "sopa o crema de tomate".

La *lipemia retinalis* puede desarrollarse en caso de hipertrigliceridemia severa, superior a 15 mmol/l (1364 mg/dl). En ciertos gatos, se ha observado también la queratopatía lipídica (Carrington, 1983), la presencia de lípidos en la cámara anterior del ojo (Brooks, 1989) o el depósito de lípidos al nivel línico. Se acompaña de signos de debilidad, letargia, retraso del crecimiento y la mortalidad es elevada.

En caso de hiperquilomicronemia hereditaria, los niveles séricos de triglicéridos y de colesterol están elevados y la sangre suele tener aspecto de "sopa cremosa de tomate" (Figura 10). En un estudio realizado en 24 gatos con hiperquilomicronemia hereditaria, la concentración media de colesterol fue de 6,6 mmol/l (valores de referencia: 1,1-5,0 mmol/l), es decir 255 mg/dl (valores de referencia: 42-193 mg/dl), y las concentraciones medias de triglicéridos ascendieron a 10,02 mmol/l (valores de referencia: 0,2-0,6 mmol/l), u 888 mg/dl (valores de referencia: 18-53 mg/dl).

Las concentraciones séricas de triglicéridos pueden ser todavía más elevadas en algunos gatos, acercándose a los 147 mmol/l (13.000 mg/dl) (Bauer y Verlander, 1984). Esta afección se caracteriza por el exceso de quilomicrones (Bauer y Verlander, 1984) y un ligero aumento de VLDL (Jones y col., 1986), como en el caso de la hiperlipidemia de tipo I en el hombre. Pese a estas anomalías lipoproteicas no se observó ningún caso de aterosclerosis en gatos con hiperquilomicronemia hereditaria (Johnstone y col., 1990).

En la hiperquilomicronemia hereditaria en gatos, la actividad de la lipoproteína lipasa es casi inexistente, no por la falta de apoproteína C-II, necesaria para la activación de las LPL (Watson y col., 1992), sino por una mutación en el gen Gly412Arg. La cantidad de LPL es normal en los gatos afectados pero las LPL presentan anomalías que las impiden fijarse al endotelio (Peritz y col., 1990). Sin embargo, otros autores (Ginzinger y col., 1996) han descrito la falta de LPL al observar formas mutantes del ARNm en los tejidos. Se ha descrito un trastorno similar en el visón con hiperquilomicronemia grave: las LPL están presentes en cantidades normales pero sin actividad (Christophersen y col., 1997).

La hiperquilomicronemia se debe a una mutación del gen que codifica la LPL (Ginzinger y col., 1996). Los gatos con deficiencia de LPL pueden ser homocigotos o heterocigotos para este gen (Ginzinger y col., 1999). Los homocigotos padecen sin embargo una forma más grave de la enfermedad que los heterocigotos, y la severidad de la hiperquilomicronemia y de la hipertrigliceridemia depende de la magnitud de la disminución de la actividad de la LPL. En una misma camada afectada, se observó hipertrigliceridemia pero de diferente grado en los diferentes hermanos, y también la actividad de la LPL fue menor en diferentes grados (Bauer y Verlander, 1984).

Los gatos adultos homocigotos para la deficiencia de LPL presentan una masa grasa significativamente más reducida que los gatos heterocigotos o clínicamente normales (Backus y col., 2001). Además, los gatos homocigotos nacidos de una madre homocigota tienen menos tejido adiposo que los individuos homocigóticos nacidos de una madre heterocigota. La masa grasa no sólo depende del estado lipoproteico del gato, sino también del estado de su madre.

Existe otra situación con características similares a la hiperquilomicronemia hereditaria (Gunn-Moore y col., 1997). En camadas de gatitos con un aumento notable de quilomicrones y un aumento moderado de VLDL puede observarse una hiperlipidemia transitoria y anemia. Tratando la hiperlipidemia con un alimento de sólo un 9% de grasa en base al alimento tal cual (unos 28 g/1000 kcal), se compensa en parte la disminución de la actividad de la LPL. En este caso, los gatitos no presentaban la mutación del gen que codifica la LPL, como ocurre en la hiperquilomicronemia primaria. Esto sugiere la existencia de otra forma de hiperlipidemia primaria en el gato.

5 - Consecuencias de la hiperlipidemia persistente

Se desconocen los efectos a largo plazo de la hiperlipidemia en el gato. El gato es más resistente al desarrollo de aterosclerosis que el hombre, y esto se debe a que el metabolismo de las lipoproteínas es diferente. Sin embargo, se ha observado la aterosclerosis experimental en gatos que recibieron durante 2-8 meses un alimento con un 30% de grasas y un 3% de colesterol (en base al alimento tal cual) (Ginzinger y col., 1997).

► Aterosclerosis

La aterosclerosis es una forma específica de la arteriosclerosis, y se caracteriza por el depósito de lípidos y colesterol en la túnica íntima y media de las arterias (Liu y col., 1986). Aún se desconoce el riesgo de aterosclerosis en gatos con hiperquilomicronemia hereditaria. Estudios sobre la interacción entre las lipoproteínas y las paredes arteriales demuestran, sin embargo, que las lipoproteínas voluminosas como los quilomicrones y las VLDL pasan poco a través de la túnica íntima (Nordestgaard y col., 1992). Por tanto, la hiperquilomicronemia hereditaria podría no estar asociada con una aterosclerosis prematura (Ebara y col., 2001).

Se ha descrito un aumento de la incidencia de aterosclerosis asociada a la hiperlipidemia secundaria en el perro y en el hombre, pero no en el gato. Esto podría explicarse por la baja incidencia de algunas de las causas de hiperlipidemia secundaria, como el hipotiroidismo, frecuente en el perro pero poco habitual en el gato.

► Pancreatitis

La hiperlipidemia persistente puede provocar una pancreatitis (Dominguez-Munoz y col., 1991), y la pancreatitis suele aparecer en personas con hiperquilomicronemia hereditaria y con deficiencia de LPL. Su origen podría estar asociado al aumento de actividad de los radicales libres en las células de los acini pancreáticos, lo cual altera la homeostasis del glutatión (Guyan y col., 1990). El aumento de la actividad oxidativa está vinculado a su vez con la isquemia pancreática debida al acúmulo de quilomicrones que alteran la microcirculación pancreática (Sanfey y col., 1984). Las lesiones oxidativas provocan la fuga de la lipasa hacia la microcirculación pancreática. Esta lipasa hidroliza los triglicéridos presentes en exceso en los quilomicrones o VLDL y provoca la liberación de ácidos grasos libres, muy proinflamatorios. Los ácidos grasos libres pueden también activar el factor de Hageman o pueden unirse al calcio, provocando microtrombos y lesiones capilares. Los fosfolípidos presentes en los quilomicrones y VLDL son también sensibles al ataque de los radicales libres, que provocan la peroxidación lipídica e intensifican la inflamación. Esto se traduce en un aumento de la liberación de lipasa pancreática y de la lipólisis consecuente, conduciendo a la pancreatitis (Havel, 1969).

► Diabetes mellitus

La hiperlipidemia persistente también puede causar diabetes mellitus (Sane y Taskinen, 1993). En el hombre, la diabetes mellitus puede ser consecuencia de la hiperquilomicronemia hereditaria. El aumento de la concentración de triglicéridos y de ácidos grasos libres puede favorecer la resistencia a la insulina como consecuencia de la inhibición de la oxidación de glucosa y de la síntesis de glucógeno (Boden, 1997). Los ácidos grasos libres estimulan la gluconeogénesis, lo que contribuye a la producción inadecuada de glucosa (Rebrin y col., 1995). El aumento de ácidos grasos libres estimula muy rápidamente la producción de insulina, aun cuando la glucemia sea baja. A largo plazo, la concentración elevada de ácidos grasos libres regula la expresión del gen para las células β e inhibe la secreción de insulina (Prentki y Corkey, 1996). Así pues, varios mecanismos que aumentan el nivel de triglicéridos y de ácidos grasos libres en sangre pueden provocar hiperglucemia y diabetes mellitus. Esta diabetes es reversible si se corrige la hiperlipidemia que la causó (Mingrone y col., 1999).

6 - Tratamiento de la hiperlipidemia

Debido a los signos clínicos asociados y a las posibles consecuencias, hay que instaurar un tratamiento para la hiperlipidemia. En caso de hiperlipidemia secundaria debe tratarse la causa primaria, pero no existe un protocolo terapéutico específico para los gatos con hiperquilomicronemia hereditaria.

► Alimentación baja en grasas

El tratamiento inicial de la hiperlipidemia primaria implica el cambio a un alimento bajo en grasas y con un contenido moderado en proteínas. Las dietas con un aporte proteico demasiado bajo pueden provocar un aumento de la concentración sérica de colesterol (Hansen y col., 1992) y están por lo tanto desaconsejadas, a menos que una afección simultánea justifique su utilización. En el hombre con hiperquilomicronemia hereditaria, los lípidos deben representar menos del 15% de las calorías para poder controlar la hiperlipidemia.

En general, son adecuados los alimentos para gatos que contienen menos del 10% de grasas (en el alimento tal cual) o menos de 30 g/1000 kcal. El contenido de proteínas debe mantenerse en torno al 30%, o más de 85 g de proteínas/1000 kcal. No hay que elegir un alimento únicamente por su porcentaje en grasas, sino que también hay que tener en cuenta su contenido en energía metabolizable (EM) total. Muchos alimentos aparentan tener un contenido bajo en grasa, pero la cantidad indicada en la etiqueta debe interpretarse en función del contenido en fibras y del valor de la EM. Por ejemplo, un alimento con un 11% de grasas y EM de 4000 kcal/kg sólo aporta 27,5 g de grasa/1000 kcal, mientras que un alimento con un 9% de grasa y EM de 3000 kcal/kg proporciona 30 g de grasa/1000 kcal (Tabla 5). La presencia de fructooligosacáridos y de pulpa de remolacha en el alimento también es interesante porque, se ha demostrado en el perro, que permite reducir las concentraciones de triglicéridos séricos y de colesterol (Diez y col., 1997).

Como la hiperquilomicronemia familiar pocas veces está asociada a la obesidad, en general no es necesario restringir el aporte calórico. Si el gato no está obeso, hay que aumentar la ración porque el nuevo alimento bajo en grasas aportará pocas calorías. Muchos gatos pueden continuar comiendo a voluntad. En cambio, hay que limitar los extras o premios por su elevado contenido en grasas.

Después de 4 semanas con una alimentación baja en grasas, la hiperlipidemia debe volver a evaluarse. La mayoría de los gatos muestran al menos una resolución parcial de la hiperlipidemia. Hay que evaluar también la condición corporal. Si la pérdida de peso es significativa, hay que aumentar la ración o pasar a un alimento con mayor concentración energética.

Si la hiperlipidemia persiste después de 4 semanas, hay que continuar con el alimento bajo en grasas y retirar cualquier otra fuente de comida, así como comprobar que el propietario respeta las instrucciones dadas. Si es así, deberá ofrecerse otro alimento bajo en grasas. Después de dos meses debe realizarse un nuevo análisis: si sigue habiendo hiperlipidemia, habrá que iniciar un tratamiento farmacológico junto con el tratamiento dietético.

► Aporte suplementario de ácidos grasos omega-3

Los aceites de pescado son ricos en ácidos grasos omega-3 y han sido el suplemento de elección en perros con hiperlipidemia primaria. En cambio, su eficacia terapéutica está poco documentada en gatos. La posología varía de 10 a 200 mg/kg de peso corporal. El aceite de pescado contiene un elevado por-

TABLA 5 - INTERPRETACIÓN DEL CONTENIDO EN GRASAS DE LOS ALIMENTOS

	Alimento A	Alimento B
% de grasas	11	9
EM kcal/100 g de alimento	400	300
Contenido en grasas	11 g x1000 kcal/400 kcal = 27,5 g grasa/1000 kcal	9 g x 1000 kcal/300 kcal = 30,0 g grasa /1000 kcal

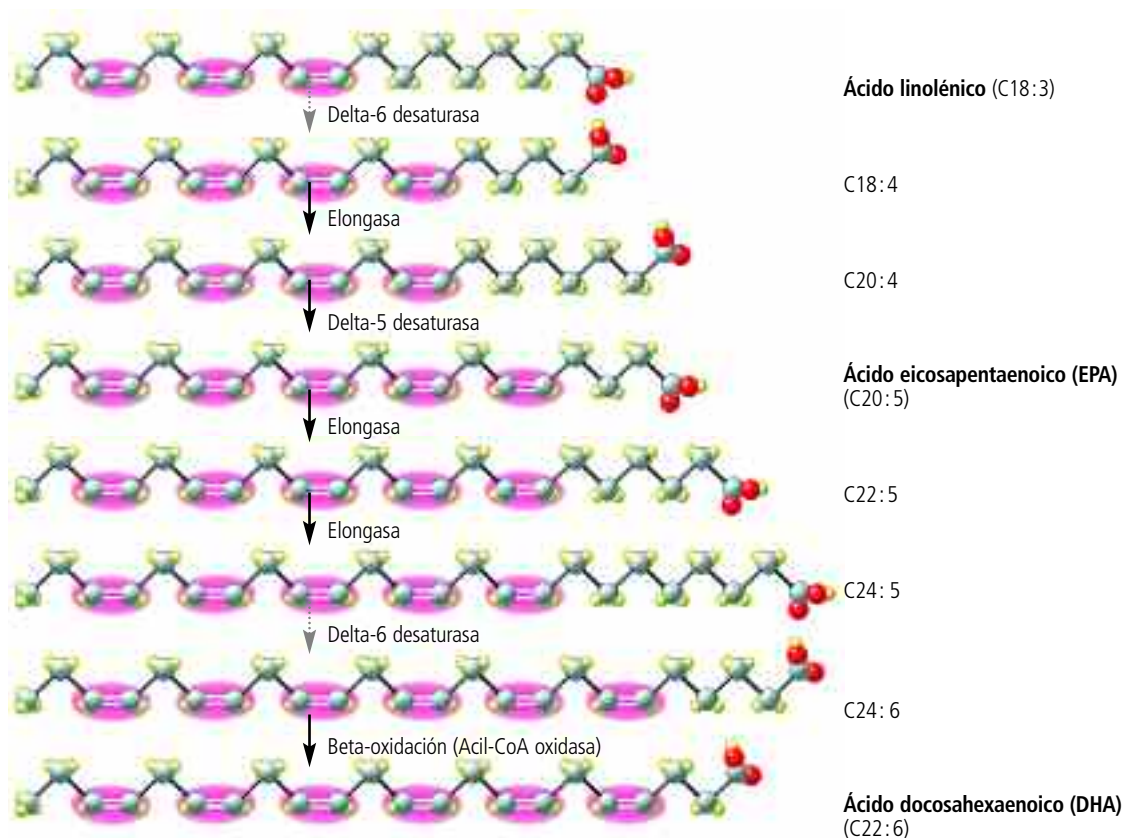
centaje de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), que son ácidos grasos omega-3 de cadena larga. Los productos con un contenido elevado de ácido linolénico (ácido graso omega-3) no son tan efectivos, porque la delta-6 desaturasa necesaria para la conversión del ácido linolénico en ácidos grasos omega-3 de cadena larga, tiene una reducida actividad en el gato (Sinclair y col., 1979) (Figura 11).

El aporte suplementario de aceite de pescado provoca la disminución de triglicéridos séricos y colesterol en el hombre (Okumura y col., 2002), rata (Adan y col., 1999), pollo joven (Castillo y col., 2000), perro (Brown y col., 2000) y conejo (Mortensen y col., 1998).

Los ácidos grasos omega-3 disminuyen la síntesis de triglicéridos y VLDL en el hígado (Harris y col., 1990; Connor y col., 1993), estimulan la actividad de la LPL (Levy y col., 1993), disminuyen la absorción intestinal de los lípidos (Thomson y col., 1993) y aumentan la secreción de colesterol en la bilis (Smit y col., 1991). El aceite de pescado también reduce la concentración sérica de ácidos grasos libres (Remedat y col., 1990), lo que puede resultar importante para la prevención de pancreatitis y diabetes mellitus.

Desgraciadamente no hay estudios a largo plazo que verifiquen la seguridad y eficacia de los hipolipemiantes en el gato, y cualquier tratamiento debe utilizarse con precaución. La administración de aceites de pescado aumenta los lipoperóxidos en las LDL (Puiggros y col., 2002). Este efecto indeseable se

FIGURA 11 - METABOLISMO DEL ÁCIDO α -LINOLÉNICO (SERIE OMEGA-3)



La actividad de la delta-6 desaturasa es crucial para la síntesis de ácidos grasos omega-3 de cadena larga, como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), a partir del ácido linolénico. En el gato, la actividad de la delta-6 desaturasa es significativamente inferior (flechas punteadas) y, por tanto, la producción de EPA y de DHA a partir del ácido linolénico está reducida.

puede resolver con el aporte de vitamina E, que además puede potenciar los efectos beneficiosos del aceite de pescado al aumentar la actividad de la glutatión reductasa (Hsu y col., 2001).

► Otros tratamientos

Se utilizan otros tratamientos con resultados variables:

- el gemfibrozil estimula la actividad de la LPL y disminuye la secreción de VLDL (Santamarina-Fojo y Dugi, 1994). En el gato, la posología es de 7,5 a 10 mg/kg, dos veces al día
- la niacina se ha utilizado, pero presenta efectos secundarios (Bauer, 1995)
- en el hombre se utilizan extractos de ajo para reducir el colesterol (Steiner y col., 1996), pero no se ha estudiado en el gato
- los inhibidores de la HMGC_oA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y aumentan la excreción de LDL desde la circulación, pero se desconoce su eficacia en gatos
- la tiroxina puede reducir el colesterol total en el hombre (Pardo y col., 1980), así como las concentraciones lipídicas en el perro con hipotiroidismo, pero no se recomienda en el caso del gato.

Se ha identificado la mutación responsable de la deficiencia de LPL en el hombre y en el gato con hiperquilomicronemia, y se ha realizado un ensayo de terapia génica por transferencia. A los gatos con deficiencia de lipoproteína lipasa se les inyecta un vector adenovírico, que contiene el gen LPL humano. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos desaparecen en 14 días, momento en el que se detectan los anticuerpos anti lipoproteína LPL humana (Liu y col., 2000). La administración simultánea de inmunodepresores permite retrasar la producción de estos anticuerpos y obtener una remisión de la hiperlipidemia durante 3 semanas (Ross y col., 2006). La terapia génica de sustitución para la hiperquilomicronemia hereditaria podría ser una realidad en el futuro.

Conclusión

Numerosas afecciones pueden provocar hiperlipidemia en el gato. Antes de diagnosticar hiperlipidemia primaria, siempre debe confirmarse la hiperlipidemia postprandial y descartar las causas de hiperlipidemia secundaria. Entre ellas, algunas son poco frecuentes en los gatos (hipotiroidismo, hiperadrenocorticismos) o bastante evidentes por los síntomas clínicos o resultados bioquímicos (diabetes mellitus, pancreatitis). Si se diagnostica una causa subyacente de hiperlipidemia, el tratamiento de la enfermedad causal en general resuelve la hiperlipidemia. La hiperlipidemia primaria debe tratarse de manera agresiva dadas las consecuencias de su persistencia.

Preguntas más frecuentes sobre la hiperlipidemia felina

P	R
¿A qué se debe la turbidez del suero?	Se debe al aumento de la concentración de triglicéridos transportados por las lipoproteínas. Se observa opacidad cuando la concentración de triglicéridos se acerca a 600 mg/dl (6,8 mmol/l). El suero toma un aspecto de leche entera cuando esta concentración alcanza los 2500-4000 mg/dl (28,3-45,2 mmol/l).
¿Cuáles son las causas de hiperlipidemia?	La causa más frecuente es que el animal no esté en ayunas al tomar la muestra. Si se confirma un ayuno de por lo menos 12 horas, debe considerarse la hiperlipidemia secundaria a hipotiroidismo, pancreatitis, diabetes mellitus, hiperadrenocorticismos, colestasis o síndrome nefrótico, antes de considerar finalmente la posibilidad de hiperlipidemia primaria.
¿Son peligrosos para el gato los alimentos ricos en grasas?	En general no. El metabolismo lipídico del gato es muy diferente al del hombre. En el gato, el transporte del colesterol se hace principalmente a través de las HDL y es muy resistente al desarrollo de aterosclerosis. Sin embargo, en caso de hipotiroidismo o de diabetes mellitus, los alimentos ricos en grasas pueden alterar el metabolismo lipídico. En gatos esterilizados y sedentarios los alimentos altos en grasas contribuyen a la obesidad y a los problemas de salud derivados.
¿A qué se debe “la capa lechosa” en la superficie de algunas muestras de suero turbio?	La “capa lechosa” que flota en la superficie del suero se debe a la presencia de quilomicrones. Es normal en un animal en fase postprandial, pero no después de un ayuno de más de 12 horas.
¿Son propensos los gatos a desarrollar aterosclerosis?	Al contrario que el hombre, en el gato pocas veces aparece una aterosclerosis porque su metabolismo lipídico es diferente. Sin embargo, puede encontrarse aterosclerosis en ciertos gatos que presenten una enfermedad concomitante responsable de hiperlipidemia crónica.
¿Debe tratarse la hiperlipidemia persistente en ayunas?	Sí. Si la hiperlipidemia es secundaria a otra enfermedad, el tratamiento de ésta puede suponer la resolución de la hiperlipidemia. En caso contrario, la hiperlipidemia crónica puede favorecer la aparición de pancreatitis, resistencia a la insulina, diabetes mellitus o aterosclerosis en algunos gatos.

Referencias

- Adan Y, Shibata K, Sato M, et al. Effects of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid on lipid metabolism, eicosanoid production, platelet aggregation and atherosclerosis in hypercholesterolemic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63 :111-119.
- Alaupovic P, Furman RH, Falor WH, et al. Isolation and characterization of human chyle chylomicrons and lipoproteins. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 149: 791-807.
- Albers JJ, Chen CH, Lacko AG. Isolation, characterization, and assay of lecithin-cholesterol acyltransferase. *Methods Enzymol* 1986; 129: 763-783.
- Alberts AW. HMG-CoA reductase inhibitors - the development. In: Stokes J & Mancini M, eds. *Atherosclerosis Review*. New York: Raven Press Ltd, 1988; 123-131.
- Assmann G, Menzel HJ. Apolipoprotein disorders. *Ric Clin Lab* 1982; 12: 63-81.
- Backus RC, Ginzinger DG, Ashbourne Excoffon KJ, et al. Maternal expression of functional lipoprotein lipase and effects on body fat mass and body condition scores of mature cats with lipoprotein lipase deficiency. *Am J Vet Res* 2001; 62: 264-269.
- Baer DM, Paulson RA. The effect of hyperlipidemia on therapeutic drug assays. *Ther Drug Monit* 1987; 9: 72-77.
- Bauer JE, Verlander JW. Congenital lipoprotein lipase deficiency in hyperlipemic kitten siblings. *Vet Clin Pathol* 1984; 13: 7-11.
- Bauer JE. Evaluation and dietary considerations in idiopathic hyperlipidemia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 1684-1688.
- Bauer JE. Comparative lipid and lipoprotein metabolism. *Vet Clin Pathol* 1996; 25: 49-56.
- Berg AL, Hansson P, Nilsson-Ehle P. Salt resistant lipase activity in human adrenal gland is increased in Cushing's disease. *J Intern Med* 1990; 228: 257-260.
- Blanchard G, Paragon BM, Serouigne C, et al. Plasma lipids, lipoprotein composition and profile during induction and treatment of hepatic lipidosis in cats and the metabolic effect of one daily meal in healthy cats. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2004; 88: 73-87.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
- Boretti FS, Breyer-Haube I, Kaspers B, et al. [Clinical, hematological, biochemical and endocrinological aspects of 32 dogs with hypothyroidism]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2003; 145: 149-156, 158-149.
- Bossuyt X, Blanckaert N. Evaluation of interferences in rate and fixed-time nephelometric assays of specific serum proteins. *Clin Chem* 1999; 45: 62-67.
- Brooks KD. Idiopathic hyperlipoproteinemia in a cat. *Companion Animal Practice* 1989; 19: 5-9.
- Brown SA, Brown CA, Crowell WA, et al. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 275-286.
- Brun LD, Gagne C, Coulombe P, et al. Effects of dextrothyroxine on the pituitary-thyroid axis in hypercholesterolemic children and goitrous adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1306-1310.
- Capurso A, Catapano AL, Mills GL, et al. Formation of HDL-like particles following chylomicron lipolysis. In: Catapano A, Salvioli G, Vergani C, eds. *High-Density Lipoproteins: Physiopathological Aspects and Clinical Significance*; *Atherosclerosis Review*. New York: Raven Press, 1987; 19-38.
- Carrington SD. Lipid keratopathy in a cat. *J Small Anim Pract* 1983; 24: 495-505.
- Castillo M, Amalik F, Linares A, et al. Fish oil reduces cholesterol and arachidonic acid levels in plasma and lipoproteins from hypercholesterolemic chicks. *Mol Cell Biochem* 2000; 210: 121-130.
- Center SA, Baldwin BH, King JM, et al. Hematologic and biochemical abnormalities associated with induced extrahepatic bile duct obstruction in the cat. *Am J Vet Res* 1983; 44: 1822-1829.
- Chanut F, Colle MA, Deschamps JY, et al. Systemic xanthomatosis associated with hyperchylomicronaemia in a cat. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2005; 52: 272-274.
- Chapman MJ. Comparative analysis of mammalian plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1986; 128: 70-143.
- Chmielewski M, Sucajty E, Swierczynski J, et al. Contribution of increased HMG-CoA reductase gene expression to hypercholesterolemia in experimental chronic renal failure. *Mol Cell Biochem* 2003; 246: 187-191.
- Christophersen B, Nordstoga K, Shen Y, et al. Lipoprotein lipase deficiency with pancreatitis in mink: biochemical characterization and pathology. *J Lipid Res* 1997; 38: 837-846.
- Cobbaert C, Tricarico A. Different effect of Intralipid and triacylglycerol rich lipoproteins on the Kodak Ektachem serum cholesterol determination. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 107-109.
- Connor WE, DeFrancesco CA, Connor SL. N-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 683: 16-34.
- Cooper AD. The metabolism of chylomicron remnants by isolated perfused rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1977; 488: 464-474.
- D'Amico G. Lipid changes in the nephrotic syndrome: new insights into pathomechanisms and treatment. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 618-622.
- Danielsson B, Ekman R, Johansson BG, et al. Plasma lipoprotein changes in experimental cholestasis in the dog. *Clin Chim Acta* 1977; 80: 157-170.
- Darras C, Brivet F, Chalas J, et al. Factitious acute hypercalcemia biological interference between calcium and lipids. *Intensive Care Med* 1992; 18: 131-132.
- de Sain-van der Velden MG, Kaysen GA, Barrett HA, et al. Increased VLDL in nephrotic patients results from a decreased catabolism while increased LDL results from increased synthesis. *Kidney Int* 1998; 53: 994-1001.
- Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, et al. Patients with nephrotic-range proteinuria have apolipoprotein C and E deficient VLDL1. *Kidney Int* 2000; 58: 1238-1246.
- Demacker PN, van Heijst PJ, Hak-Lemmers HL, et al. A study of the lipid transport system in the cat, *Felis domesticus*. *Atherosclerosis* 1987; 66: 113-123.
- Diez M, Hornick JL, Baldwin P, et al. Influence of a blend of fructo-oligosaccharides and sugar beet fiber on nutrient digestibility and plasma metabolite concentrations in healthy beagles. *Am J Vet Res* 1997; 58: 1238-1242.

- Dimski DS, Buffington CA, Johnson SE, et al. Serum lipoprotein concentrations and hepatic lesions in obese cats undergoing weight loss. *Am J Vet Res* 1992; 53: 1259-1262.
- Dominguez-Munoz JE, Malfertheiner P, Ditschuneit HH, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 261-267.
- Ebara T, Okubo M, Horinishi A, et al. No evidence of accelerated atherosclerosis in a 66-yr-old chylomicronemia patient homozygous for the nonsense mutation (Tyr61-->stop) in the lipoprotein lipase gene. *Atherosclerosis* 2001; 159: 375-379.
- Feingold KR, Wilson DE, Wood LC, et al. Diabetes increases hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase protein and mRNA levels in the small intestine. *Metabolism* 1994; 43: 450-454.
- Feldman EB, Russell BS, Chen R, et al. Dietary saturated fatty acid content affects lymph lipoproteins: studies in the rat. *J Lipid Res* 1983; 24: 967-976.
- Fettman MJ, Stanton CA, Banks LL, et al. Effects of weight gain and loss on metabolic rate, glucose tolerance, and serum lipids in domestic cats. *Res Vet Sci* 1998; 64: 11-16.
- Field FJ, Albright E, Mathur SN. The effect of hypothyroidism and thyroxine replacement on hepatic and intestinal HMG-CoA reductase and ACAT activities and biliary lipids in the rat. *Metabolism* 1986; 35: 1085-1089.
- Foster SF, Church DB, Watson AD. Effects of phenobarbitone on serum biochemical tests in dogs. *Aust Vet J* 2000; 78: 23-26.
- Garrig A, Griffiths W, Eldridge P, et al. Artificially low glycosylated haemoglobin in a patient with severe hypertriglyceridaemia. *J Clin Pathol* 2003; 56: 394-395.
- Gebhard RL, Prigge WF. Thyroid hormone differentially augments biliary sterol secretion in the rat. II. The chronic bile fistula model. *J Lipid Res* 1992; 33: 1467-1473.
- Ginzinger DG, Lewis ME, Ma Y, et al. A mutation in the lipoprotein lipase gene is the molecular basis of chylomicronemia in a colony of domestic cats. *J Clin Invest* 1996; 97: 1257-1266.
- Ginzinger DG, Wilson JE, Redenbach D, et al. Diet-induced atherosclerosis in the domestic cat. *Lab Invest* 1997; 77: 409-419.
- Ginzinger DG, Clee SM, Dallongeville J, et al. Lipid and lipoprotein analysis of cats with lipoprotein lipase deficiency. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 17-26.
- Goldstein JL, Brown MS. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *J Lipid Res* 1984; 25: 1450-1461.
- Grieshaber RL, McKeever PJ, Conroy JD. Spontaneous cutaneous (eruptive) xanthomatosis in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991; 27: 509-512.
- Groot PH, Jansen H, Van Tol A. Selective degradation of the high density lipoprotein-2 subfraction by heparin-releasable liver lipase. *FEBS Lett* 1981; 129: 269-272.
- Gunn-Moore DA, Watson TD, Dodkin SJ, et al. Transient hyperlipidaemia and anaemia in kittens. *Vet Rec* 1997; 140: 355-359.
- Guyan PM, Uden S, Braganza JM. Heightened free radical activity in pancreatitis. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 347-354.
- Guyard-Dangremont V, Desrumaux C, Gambert P, et al. Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1998; 120: 517-525.
- Hansen B, DiBartola SP, Chew DJ, et al. Clinical and metabolic findings in dogs with chronic renal failure fed two diets. *Am J Vet Res* 1992; 53: 326-334.
- Hansson P, Nordin G, Nilsson-Ehle P. Influence of nutritional state on lipoprotein lipase activities in the hypothyroid rat. *Biochim Biophys Acta* 1983; 753: 364-371.
- Harris WS, Connor WE, Illingworth DR et al. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990; 31: 1549-1558.
- Hata Y, Shigematsu H, Tonomo Y, et al. Interference of an anesthetic preparation with plasma triglyceride determinations. *Jpn Circ J* 1978; 42: 689-694.
- Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969; 15: 117-154.
- Havel RJ. The formation of LDL: mechanisms and regulation. *J Lipid Res* 1984; 25: 1570-1576.
- Hazzard WR, Kushwaha RS, Applebaum-Bowden D, et al. Chylomicron and very low-density lipoprotein apolipoprotein B metabolism: mechanism of the response to stanozolol in a patient with severe hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984; 33: 873-881.
- Hill RC, Van Winkle TJ. Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat. A retrospective study of 40 cases (1976-1989). *J Vet Intern Med* 1993; 7: 25-33.
- Hoening M, Wilkins C, Holson JC, et al. Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats. *Am J Vet Res* 2003; 64: 299-303.
- Hoening M, McGoldrick JB, deBeer M, et al. Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor alpha in lean and obese cats. *Domest Anim Endocrinol* 2006; 30: 333-344.
- Holt PR. The roles of bile acids during the process of normal fat and cholesterol absorption. *Arch Intern Med* 1972; 130: 574-583.
- Hsu HC, Lee YT, Chen MF. Effects of fish oil and vitamin E on the antioxidant defense system in diet-induced hypercholesterolemic rabbits. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001; 66: 99-108.
- Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC, et al. Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. *J Vet Intern Med* 1994; 8: 328-336.
- Johnstone AC, Jones BR, Thompson JC, et al. The pathology of an inherited hyperlipoproteinaemia of cats. *J Comp Pathol* 1990; 102: 125-137.
- Jones BR, Wallace A, Harding DR, et al. Occurrence of idiopathic, familial hyperchylomicronaemia in a cat. *Vet Rec* 1983; 112: 543-547.
- Jones BR, Johnstone AC, Cahill JJ, et al. Peripheral neuropathy in cats with inherited primary hyperchylomicronaemia. *Vet Rec* 1986; 119: 268-272.
- Jones BR. Inherited hyperchylomicronaemia in the cat. *J Small Anim Pract* 1993; 34: 493-499.
- Kaysen GA, Myers BD, Couser WG, et al. Mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab Invest* 1986; 54: 479-498.

- Kes P, Reiner Z, Brunetta B. [Lipoprotein disorders in chronic kidney failure, nephrotic syndrome and dialysis]. *Lijec Vjesn* 2002; 124: 372-377.
- Kostner GM, Knipping G, Groener JE, et al. The role of LCAT and cholesteryl ester transfer proteins for the HDL and LDL structure and metabolism. *Adv Exp Med Biol* 1987; 210: 79-86.
- Kovanen PT. Regulation of plasma cholesterol by hepatic low-density lipoprotein receptors. *Am Heart J* 1987; 113: 464-469.
- Kwong LK, Feingold KR, Peric-Golia L, et al. Intestinal and hepatic cholesterogenesis in hypercholesterolemic dyslipidemia of experimental diabetes in dogs. *Diabetes* 1991; 40: 1630-1639.
- Levy E, Thibault L, Turgeon J, et al. Beneficial effects of fish-oil supplements on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase in patients with glycogen storage disease type I. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 922-929.
- Liang K, Vaziri ND. Gene expression of LDL receptor, HMG-CoA reductase, and cholesterol-7 alpha-hydroxylase in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1381-1386.
- Liang K, Vaziri ND. Upregulation of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E676-681.
- Liu H, Labeur C, Xu CF, et al. Characterization of the lipid-binding properties and lipoprotein lipase inhibition of a novel apolipoprotein C-III variant Ala23Thr. *J Lipid Res* 2000; 41: 1760-1771.
- Liu SK, Tilley LP, Tappe JP, et al. Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970-1983). *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 227-232.
- Lucena R, Moreno P, Perez-Rico A, et al. Effects of haemolysis, lipaemia and bilirubinaemia on an enzyme-linked immunosorbent assay for cortisol and free thyroxine in serum samples from dogs. *Vet J* 1998; 156: 127-131.
- Mahley RW and Weisgraber KH. Canine lipoproteins and atherosclerosis. I. Isolation and characterization of plasma lipoproteins from control dogs. *Circ Res* 1974; 35: 713-721.
- Mahley RW, Weisgraber KH and Innerarity T. Canine lipoproteins and atherosclerosis. II. Characterization of the plasma lipoproteins associated with atherogenic and nonatherogenic hyperlipidemia. *Circ Res* 1974; 35: 722-733.
- Mahley RW, Hui DY, Innerarity TL, et al. Chylomicron remnant metabolism. Role of hepatic lipoprotein receptors in mediating uptake. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 114-18.
- Manning PJ. Thyroid gland and arterial lesions of Beagles with familial hypothyroidism and hyperlipoproteinemia. *Am J Vet Res* 1979; 40: 820-828.
- Marsh JB. Lipoprotein metabolism in experimental nephrosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 213: 178-186.
- Mills GL, Taylaur CE. The distribution and composition of serum lipoproteins in eighteen animals. *Comp Biochem Physiol B* 1971; 40: 489-501.
- Mingrone G, Henriksen FL, Greco AV, et al. Triglyceride-induced diabetes associated with familial lipoprotein lipase deficiency. *Diabetes* 1999; 48: 1258-1263.
- Miyada D, Tipper P, Jantsch D, et al. The effect of hyperlipidemia on Technicon SMAC measurements. *Clin Biochem* 1982; 15: 185-188.
- Moore LE, Biller DS, Olsen DE. Hyperadrenocorticism treated with metyrapone followed by bilateral adrenalectomy in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 691-694, 673.
- Mortensen A, Hansen BF, Hansen JF, et al. Comparison of the effects of fish oil and olive oil on blood lipids and aortic atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidaemic rabbits. *Br J Nutr* 1998; 80: 565-573.
- Muller DL, Saudek CD, Applebaum-Bowden D. Hepatic triglyceride lipase in diabetic dogs. *Metabolism* 1985; 34: 251-254.
- Ng PC, Lam CW, Fok TF, et al. Deceptive hyperbilirubinaemia in a newborn with familial lipoprotein lipase deficiency. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 314-316.
- Nilsson-Ehle P, Garfinkel AS, Schotz MC. Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 667-693.
- Noel SP, Dupras R, Vezina C, et al. Comparison of very-low-density lipoproteins isolated from rat liver perfusate, rat serum and human plasma as acceptors for cholesteryl ester transfer. *Biochim Biophys Acta* 1984; 796: 277-284.
- Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A and Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 6-18.
- Okumura T, Fujioka Y, Morimoto S, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function in hypertriglyceridemic subjects despite increased lipid oxidizability. *Am J Med Sci* 2002; 324: 247-253.
- Olbricht CJ. [Pathophysiology and therapy of lipid metabolism disorders in kidney diseases]. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 455-462.
- Peng L, Gao X, Jiang H, et al. Laboratory evaluation of the Sysmex SE-9500 automated haematology analyser. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 237-242.
- Peritz LN, Brunzell JD, Harvey-Clarke C, et al. Characterization of a lipoprotein lipase class III type defect in hypertriglyceridemic cats. *Clin Invest Med* 1990; 13: 259-263.
- Portman RJ, Scott RC, 3rd, Rogers DD, et al. Decreased low-density lipoprotein receptor function and mRNA levels in lymphocytes from uremic patients. *Kidney Int* 1992; 42: 1238-1246.
- Prentki M, Corkey BE. Are the beta-cell signaling molecules malonyl-CoA and cystolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? *Diabetes* 1996; 45: 273-283.
- Puiggros C, Chacon P, Armadans LI, et al. Effects of oleic-rich and omega-3-rich diets on serum lipid pattern and lipid oxidation in mildly hypercholesterolemic patients. *Clin Nutr* 2002; 21: 79-87.
- Pykalisto O, Goldberg AP, Brunzell JD. Reversal of decreased human adipose tissue lipoprotein lipase and hypertriglyceridemia after treatment of hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 591-600.
- Rebrin K, Steil GM, Getty L, et al. Free fatty acid as a link in the regulation of hepatic glucose output by peripheral insulin. *Diabetes* 1995; 44: 1038-1045.

- Rogers WA, Donovan EF, Kociba GJ. Idiopathic hyperlipoproteinemia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1975; 166: 1087-1091.
- Rogers WA. Lipemia in the dog. *Vet Clin North Am* 1977; 7: 637-647.
- Ross CJ, Twisk J, Bakker AC, et al. Correction of feline lipoprotein lipase deficiency with adeno-associated virus serotype 1-mediated gene transfer of the lipoprotein lipase S447X beneficial mutation. *Hum Gene Ther* 2006; 17: 487-499.
- Sane T, Taskinen MR. Does familial hypertriglyceridemia predispose to NIDDM? *Diabetes Care* 1993; 16: 1494-1501.
- Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984; 200: 405-413.
- Santamarina-Fojo S, Dugi KA. Structure, function and role of lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 117-125.
- Shapiro RJ. Impaired binding of low density lipoprotein to hepatic membranes from uremic guinea pigs. *Biochem Cell Biol* 1991; 69: 544-550.
- Shearer GC, Kaysen GA. Proteinuria and plasma compositional changes contribute to defective lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome by separate mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S119-122.
- Shephard MD, Whiting MJ. Falsely low estimation of triglycerides in lipemic plasma by the enzymatic triglyceride method with modified Trinder's chromogen. *Clin Chem* 1990; 36: 325-329.
- Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 139-42.
- Sinclair AJ, McLean JG and Monger EA. Metabolism of linoleic acid in the cat. *Lipids* 1979; 14: 932-936.
- Singer P, Berger I, Moritz V, et al. N-6 and N-3 PUFA in liver lipids, thromboxane formation and blood pressure from SHR during diets supplemented with evening primrose, sunflowerseed or fish oil. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1990; 39: 207-211.
- Smit MJ, Temmerman AM, Wolters H, et al. Dietary fish oil-induced changes in intrahepatic cholesterol transport and bile acid synthesis in rats. *J Clin Invest* 1991; 88: 943-951.
- Sottiaux J. Atherosclerosis in a dog with diabetes mellitus. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 581-584.
- Steiner G, Poapst M, Davidson JK. Production of chylomicron-like lipoproteins from endogenous lipid by the intestine and liver of diabetic dogs. *Diabetes* 1975; 24: 263-271.
- Steiner M, Khan AH, Holbert D, et al. A double-blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 866-870.
- Szolkiewicz M, Sucajtys E, Chmielewski M, et al. Increased rate of cholesterologenesi - a possible cause of hypercholesterolemia in experimental chronic renal failure in rats. *Horm Metab Res* 2002; 34: 234-237.
- Takeuchi N. [Metabolic disorders of lipoproteins-influences of compositional changes of lipoproteins upon their metabolic behavior]. *Rinsho Byori* 1991; 39: 565-573.
- Taskinen MR, Nikkila EA, Pelkonen R, et al. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 619-626.
- Thiess S, Becskei C, Tomsa K, et al. Effects of high carbohydrate and high fat diet on plasma metabolite levels and on i.v. glucose tolerance test in intact and neutered male cats. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 207-218.
- Thompson JC, Johnstone AC, Jones BR, et al. The ultrastructural pathology of five lipoprotein lipase-deficient cats. *J Comp Pathol* 1989; 101: 251-262.
- Thomson AB, Keelan M, Lam T, et al. Fish oil modifies effect of high cholesterol diet on intestinal absorption in diabetic rats. *Diabetes Res* 1993; 22: 171-183.
- Turley SD, Dietschy JM. The contribution of newly synthesized cholesterol to biliary cholesterol in the rat. *J Biol Chem* 1981; 256: 2438-2446.
- Vaziri ND, Liang KH. Down-regulation of hepatic LDL receptor expression in experimental nephrosis. *Kidney Int* 1996; 50: 887-893.
- Washio M, Okuda S, Ikeda M, et al. Hypercholesterolemia and the progression of the renal dysfunction in chronic renal failure patients. *J Epidemiol* 1996; 6: 172-177.
- Watson TDG, Gaffrey D, Mooney CT, et al. Inherited hyperchylomicronaemia in the cat. Lipoprotein lipase function and gene structure. *J Small Anim Pract* 1992; 33 :207-212.
- Weidmeyer CE, Solter PF. Validation of human haptoglobin immunoturbidimetric assay for detection of haptoglobin in equine and canine serum and plasma. *Vet Clin Pathol* 1996; 25: 141-146.
- Westergaard H, Dietschy JM. The mechanism whereby bile acid micelles increase the rate of fatty acid and cholesterol uptake into the intestinal mucosal cell. *J Clin Invest* 1976; 58: 97-108.
- Wilson DE, Chan IF, Elstad NL, et al. Apolipoprotein E-containing lipoproteins and lipoprotein remnants in experimental canine diabetes. *Diabetes* 1986; 35: 933-942.

Centrándonos en:

Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga (EPA-DHA)

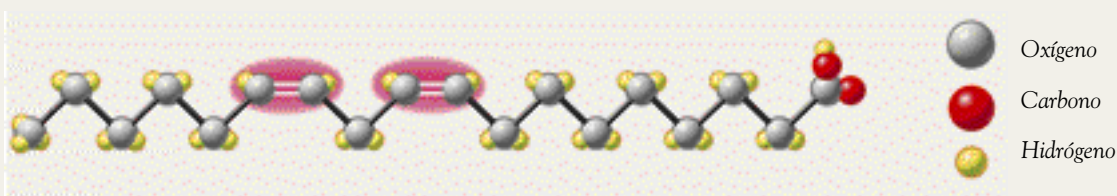
Los ácidos grasos omega-3 constituyen una familia particular dentro de la categoría de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Su precursor es el ácido α -linolénico (C18:3, n-3). Su estructura química es diferente a la del ácido linoleico (C18: 2, n-6),

precursor de la otra familia importante: los ácidos grasos omega-6.

El ácido linoleico es un ácido graso esencial para el gato. Debe aportarse a través del alimento para cubrir sus necesidades. A excepción del ácido

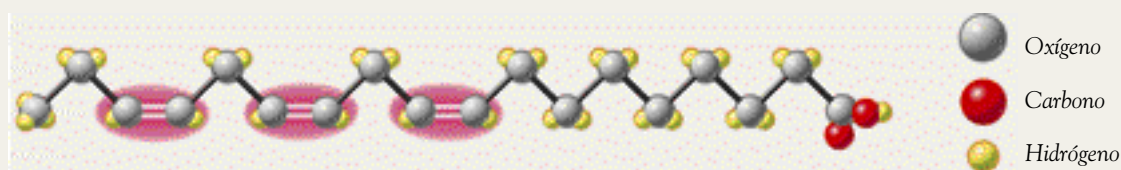
docosahexaenoico (DHA), los ácidos grasos de la serie omega-3 no están considerados como esenciales, ya que los gatos pueden sobrevivir con un alimento que no los contenga. En cambio, sí son beneficiosos para la salud del gato.

ÁCIDO LINOLEICO: C18:2 (N-6); PRECURSOR DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-6



Los ácidos grasos omega-6 se caracterizan por su primer doble enlace entre el 6º y el 7º átomo de carbono, contando a partir del carbono omega (es decir, el átomo de carbono opuesto al grupo carboxilo -COOH).

ÁCIDO α -LINOLÉNICO: C18:3 (N-3); PRECURSOR DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3



En los ácidos grasos omega-3, el primer doble enlace se sitúa entre el 3er y el 4º átomo de carbono.

Metabolismo de los ácidos grasos insaturados

La síntesis de los ácidos grasos de cadena larga se efectúa gracias a la acción de enzimas hepáticas (desaturasas y elongasas), que añaden átomos de carbono y dobles enlaces insaturados. Estas mismas enzimas actúan en la síntesis de los ácidos grasos omega-3 y omega-6, por lo

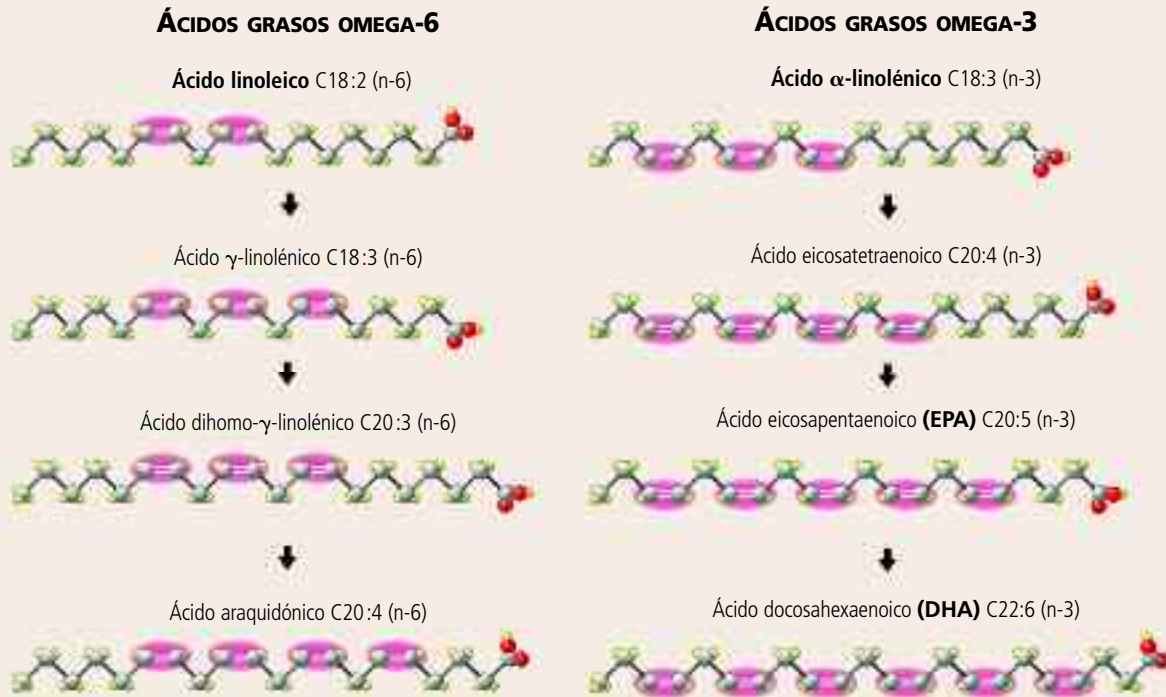
que existe un fenómeno de competición entre ambas familias.

En el gato, la enzima responsable de la primera desaturación, la delta-6 desaturasa, tiene una actividad muy baja. (Sinclair y col., 1979; Pawlosky y col., 1994).

- En la serie de ácidos grasos omega-6, la delta-6 desaturasa produce poca cantidad de ácido araquidónico.

co. Sin el aporte procedente de los alimentos, un gato adulto puede lograr cubrir sus necesidades, pero las gatas gestantes no tendrán camadas o muy pocas serán viables, y la proporción de canibalismo parece aumentar (Morris, 2004). Por lo tanto, el ácido araquidónico se considera esencial para el gato, a diferencia del perro.

SÍNTESIS HEPÁTICA DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 DE CADENA LARGA A PARTIR DE SUS RESPECTIVOS PRECURSORES



- En relación a los ácidos grasos omega-3, el rendimiento de la transformación del ácido α-linolénico (omega-3) es muy bajo. Cuando se recomienda un suplemento de EPA-DHA, hay que aportarlos preformados en el alimento.

Fuentes de ácidos grasos omega-3

Determinados aceites vegetales, como el aceite de soja y sobre todo el aceite de lino, contienen una cantidad considerable de ácido α-linolénico. Pero los aceites de origen marino son las únicas fuentes interesantes de EPA y DHA.

Los AGPI de origen marino se sintetizan en los cloroplastos del fitoplankton o de las microalgas consumidas

por los peces. En un nivel superior de la cadena alimentaria, ciertos peces incorporan AGPI omega-3 y su metabolismo los transforma en ácidos grasos con 20 a 22 átomos de carbono. Los ácidos grasos EPA y DHA se concentran sobre todo en el tejido adiposo de los peces. Los aceites de pescado (y sobre todo de peces de mares fríos como el salmón, caballa, anchoa, fletán y arenque) pueden contener más de un 30% de EPA-DHA.

COMPARACIÓN DEL APORTE DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN DIFERENTES ACEITES

Ácidos grasos omega-3 (% materia seca)	Aceite de soja	Aceite de lino	Aceite de pescado
Ácido α-linolénico	6	51	< 1
EPA + DHA	-	-	17 a 34



© Y. Lancelot/Royal Canin/Sarac de Birmanie

La adaptación del metabolismo del gato a la alimentación carnívora se manifiesta en particular, a través de sus necesidades específicas de ácidos grasos esenciales, siendo diferentes a las del perro.

Puntos clave:

Manejo dietético de la hiperlipidemia

1 - **Administrar al gato un alimento bajo en grasas:** <30 g/1000 kcal, es decir menos del 10% de grasa en un alimento con 4000 kcal/kg.

- En el caso de un gato obeso, está indicada la pérdida de peso para reducir la colesterolemia.

- Cuando la condición corporal es óptima, la ración del alimento hipocalórico puede aumentarse eventualmente con relación al alimento de mantenimiento para evitar la pérdida de peso indeseable.

2 - Cuando la dieta hipolipídica no es suficiente para controlar la hiperlipidemia, **hay que prescribir un suplemento de aceite de pescado** (10 a 200 mg/kg de peso), para aportar EPA y DHA (ácidos grasos omega-3 de cadena larga) de acción hipolipemiente.

3 - El aporte suplementario en el alimento de ácidos grasos insaturados (omega-3) aumenta el riesgo de oxidación de los lípidos de la membrana. **La administración de antioxidantes biológicos** (vitamina E, vitamina C y beta-caroteno, por ejemplo) puede limitar las reacciones oxidativas.

Referencias

Morris JG. Do cats need arachidonic acid in the diet for reproduction? *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2004; 88: 3-4.

Pawlosky R, Barnes A, Salem N Jr. Essential fatty acid metabolism in the feline: relationship between liver and brain production of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1994; 35: 2032-2040.

Sinclair AJ, McLean JG, Monger EA. Metabolism of linoleic acid in the cat. *Lipids* 1979; 14: 932-936.

