

# Hiperlipidemia canina: causas y manejo nutricional



## **Patricia SCHENCK**

DVM, PhD

*Patricia Schenck tiene un Máster en Ciencias Veterinarias y es Doctora en Medicina Veterinaria por la Universidad de Illinois en Champaign-Urbana. Tras ejercer durante años como veterinaria autónoma, regresó a la Universidad de Florida, donde presentó una tesis doctoral en Ciencias sobre la bioquímica de los lípidos. Tras una estancia postdoctoral en las oficinas del USDA (departamento de Agricultura de los EE.UU.) en Peoria (Illinois), Patricia fue contratada por la Universidad del Estado de Ohio, donde realizó trabajos de investigación sobre la regulación del calcio. Tras muchos años en la industria de la alimentación para animales de compañía, se unió en 2001 al departamento de Endocrinología del Centro de Diagnóstico para la Salud de la Población y los Animales en la Universidad del Estado de Michigan. Entre sus ámbitos de investigación actuales destaca el desarrollo de nuevas pruebas que permitirán mejorar el diagnóstico de los problemas del calcio y de los lípidos, la hiperlipidemia en los perros, la hipercalcemia idiopática en los gatos, así como las relaciones entre los lípidos y la hormona paratiroidea.*

**E**l término hiperlipidemia o hiperlipemia hace referencia a un aumento de la turbidez sérica debido a un exceso de lípidos circulantes. El término lipemia, que indica la presencia de lípidos en el suero, suele utilizarse erróneamente para hacer referencia a un exceso de lípidos circulantes. Los términos hiperlipidemia e hiperlipoproteinemia suelen emplearse indistintamente, pero la hiperlipoproteinemia define con mayor precisión el exceso de lipoproteínas en la sangre. Los conceptos de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se refieren, respectivamente, a un exceso de colesterol o de triglicéridos en la sangre. La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia pueden presentarse solas o de forma conjunta con una hiperlipoproteinemia. La hiperlipidemia postprandial es fisiológica, pero la hiperlipidemia en ayunas es síntoma de una alteración en el metabolismo lipídico.

# 1 - Metabolismo de los lípidos

Toda perturbación del metabolismo de los lípidos puede traducirse en una hiperlipidemia anormal, tanto si se trata de los fenómenos de absorción, síntesis o esterificación de los lípidos, de la síntesis de las lipoproteínas, de la captura por parte de los receptores, de la formación y circulación de la bilis o del transporte inverso del colesterol.

## ► La absorción de los lípidos

El colesterol y los triglicéridos son absorbidos en el intestino delgado. El colesterol puede ingerirse a través de los alimentos (colesterol exógeno) o proceder de las secreciones biliares y de la descamación de las células epiteliales intestinales (colesterol endógeno), que puede llegar a 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 (Figura 1). Las sales biliares son secretadas por el hígado y llegan al intestino delgado por medio de la bilis. La mayor parte de las sales biliares de los perros existen en forma conjugada con la glicina o la taurina. Cuando la concentración de sales biliares alcanza un nivel suficientemente elevado, dichas sales biliares forman agregados o micelas (Feldman et al., 1983) que permiten la absorción de aproximadamente entre el 30 y el 60% del colesterol libre. En la luz del intestino, los ésteres de colesterol provenientes de las micelas son hidrolizados por la colesterol-esterasa pancreática. El colesterol libre difunde pasivamente a través de la pared de las células de la mucosa intestinal (Westergaard et al., 1976). En las células intestinales, el colesterol libre se reesterifica con ácidos grasos gracias a una enzima, la acil-CoA transferasa o colesterol acil-transferasa (ACAT). Una combinación del colesterol libre y de los ésteres de colesterol se incorpora, entonces, a los quilomicrones.

En la luz intestinal, los triglicéridos son hidrolizados por la lipasa pancreática a monoglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos libres, los cuales se unen al colesterol, los fosfolípidos y las sales biliares y forman micelas mixtas. Estas micelas liberan los monoglicéridos, los diglicéridos y los ácidos grasos libres en la mucosa intestinal, donde son absorbidos (Figura 1). En las células intestinales, los monoglicéridos y los diglicéridos son reesterificados y dan lugar a los triglicéridos. Estos últimos se incorporarán a los quilomicrones con los ésteres del colesterol, el colesterol libre, los fosfolípidos y las proteínas para posteriormente ser liberados al torrente sanguíneo a través del sistema linfático y el canal torácico.

## ► La síntesis del colesterol

La síntesis del colesterol endógeno influye en la concentración de colesterol total en el organismo.

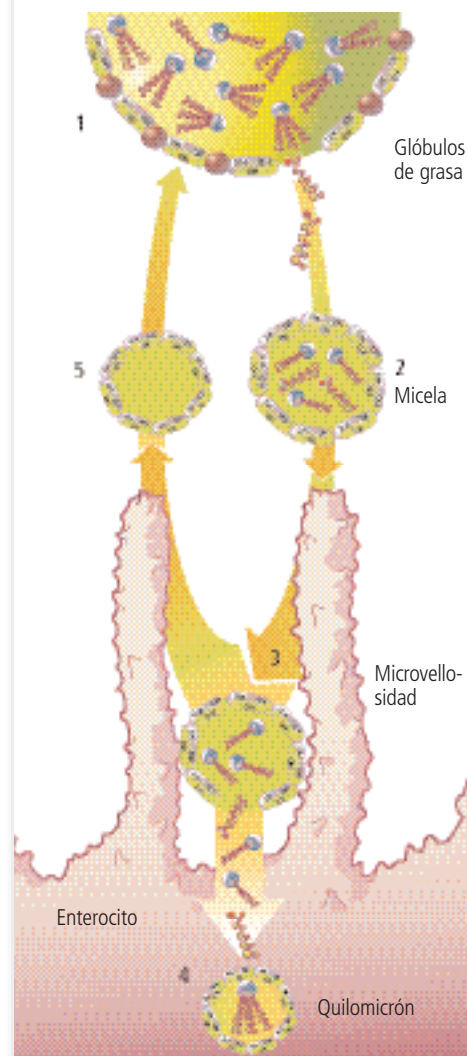
El colesterol puede ser sintetizado prácticamente por todas las células, aunque los niveles de síntesis más elevados tienen lugar en el hígado y el intestino (Turley et al., 1981). El organismo sintetiza aproximadamente 1 g de colesterol al día a partir del acetil-CoA. La enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) es el factor limitante de la velocidad de síntesis del colesterol (Alberts, 1988).

## ► Producción de lipoproteínas

Las lipoproteínas son los principales transportadores de triglicéridos y de colesterol en la sangre, de ellas depende el suministro de colesterol a todos los tejidos. Las lipoproteínas circulantes se clasifican según su tamaño, densidad y comportamiento electroforético (Mahley et al., 1974a). Las lipoproteínas están bien caracterizadas en el caso del ser humano (Alaupovic et al., 1968; Assmann, 1982; Shepherd et al., 1989), pero no se ha podido establecer una correlación directa con el perro debido a las numerosas diferencias que existen en las características de las propias lipoproteínas (Mahley et al., 1974a; Mahley et al., 1974b).

Las lipoproteínas son partículas micelares con un núcleo hidrófobo, que contiene triglicéridos y ésteres de colesterol, y una superficie externa anfipática compuesta por fosfolípidos, colesterol no esterificado y proteínas (Assmann, 1982). Las proteínas presentes en una lipo-

**FIGURA 1 - DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS LÍPIDOS**  
(Según Gogny, 1994)



- |  |                      |
|--|----------------------|
| 1- Glóbulos de grasa: las lipasas actúan en la superficie de la emulsión | sales biliares       |
|  | lipasa y colipasa    |
| 2- Micela: medio de transporte de los ácidos grasos                      | ácidos grasos libres |
|  | monoglicérido        |
|  | diglicérido          |
| 3- Liberación de los lípidos a nivel de los enterocitos                  | triglicérido         |
| 4- Resíntesis de los triglicéridos e incorporación a los quilomicrones   |                      |
| 5- Absorción de las sales biliares en el íleon                           |                      |

proteína tienen tendencia a ser específicas de dicha clase de lipoproteínas. Las lipoproteínas no son estáticas, sino que se encuentran en un estado de equilibrio dinámico en el que se produce una transferencia de componentes entre dichas lipoproteínas.

Se han identificado cinco clases principales de lipoproteínas:

- Quilomicrones
- Lipoproteínas de densidad muy baja o VLDL (del inglés “Very Low Density Lipoproteins”)
- Lipoproteínas de densidad intermedia o IDL (del inglés “Intermediate Density Lipoproteins”)
- Lipoproteínas de densidad baja o LDL (del inglés “Low Density Lipoproteins”)
- Lipoproteínas de densidad alta o HDL (del inglés “High Density Lipoproteins”).

Algunos mamíferos, como el hombre y la mayor parte de los simios, tienen predominancia de LDL, por lo que se los clasifica como “mamíferos LDL” (Chapman, 1986). Los mamíferos LDL son más susceptibles a los aumentos de colesterol LDL y al desarrollo de la aterosclerosis. El perro y la mayoría de los otros mamíferos se clasifican como “mamíferos HDL”. Los mamíferos HDL son menos sensibles a los niveles elevados de LDL-colesterol y más resistentes al desarrollo de la aterosclerosis (Tabla 1).

En general, las lipoproteínas más voluminosas son menos densas y contienen menos proteínas y más lípidos. Los quilomicrones son las lipoproteínas más voluminosas y las que presentan la menor densidad. Las HDL son las lipoproteínas más pequeñas y las más pesadas.

**TABLA 1 - PREDOMINIO DE TIPOS DE LIPOPROTEÍNAS SEGUN LA ESPECIE**

“Mamíferos LDL” 	“Mamíferos HDL” 
Hombre y la mayor parte de los simios	Perro
Conejo	Gato
Hámster	Caballo
Cobaya	Rumiantes
Cerdo	Rata
Camello	Ratón
Rinoceronte	Mayor parte de otros mamíferos

LDL: lipoproteínas de baja densidad (del inglés «Low Density Lipoproteins»)

HDL: lipoproteínas de alta densidad (del inglés «High Density Lipoproteins»)

En la tabla 2 se describen las características de cada tipo de lipoproteínas. En la circulación periférica los quilomicrones reciben la apoproteína C y la apoproteína E de las HDL (Figura 2), con lo que aumenta su contenido en proteínas (Capurso, 1987). La lipoproteína lipasa, activada por la apoproteína C-II de los quilomicrones, hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones creando así una partícula rica en fos-

**TABLA 2 - CARACTERÍSTICAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS CANINAS**

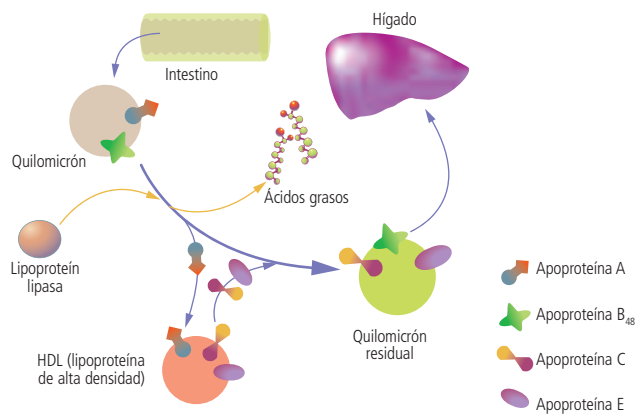
COMPOSICIÓN APROXIMADA (%)								
Lipoproteínas	Densidad de hidratación (g/ml)	Movilidad electroforética	Triglicéridos	Ésteres de colesterol	Colesterol libre	Proteínas	Fosfolípidos	Principales apoproteínas
Quilomicrones	0.930	Estadio inicial	<b>90</b>	2	1	2	5	B <sub>48</sub> , A, C, E
VLDL	< 1.006	β (preβ)	<b>60</b>	13	7	5	15	B <sub>100</sub> , B <sub>48</sub>
LDL	1.019 – 1.087	β	10	<b>38</b>	8	22	22	B <sub>100</sub>
HDL	-	-	4	16	5	50	25	-
HDL1	1.025 – 1.100	α <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	E, A, C
HDL2	1.063 – 1.100	α <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	A, C, E
HDL3	1.100 – 1.210	α <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	A, C

folípidos. La lipoproteín lipasa se une a la superficie de las células endoteliales e interactúa con el heparán sulfato asociado a la membrana (Nilsson-Ehle *et al.*, 1980). La apoproteína A se transfiere a las HDL y se forma un quilomicrón residual.

La formación de estos quilomicrones residuales es necesaria para la depuración hepática (Cooper, 1977).

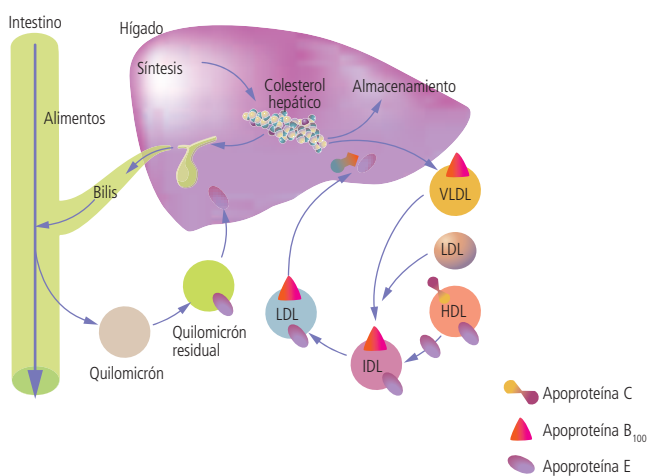
Una vez formados, son rápidamente eliminados de la circulación por los receptores de la apoproteína E presentes en las células hepáticas (Mahley *et al.*, 1989).

**FIGURA 2 - METABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES**



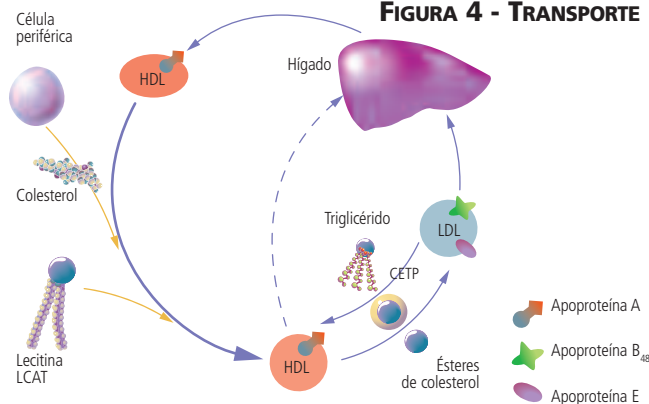
Partículas de quilomicrones conteniendo triglicéridos en concentraciones elevadas son liberadas por las células de la mucosa intestinal a los vasos linfáticos y a la circulación. La lipoproteín lipasa hidroliza los triglicéridos del interior de los quilomicrones liberando ácidos grasos y disminuyendo así el nivel de triglicéridos de los quilomicrones, creando un quilomicrón residual. 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 lipoproteín lipasa se traduce en la disminución del metabolismo o transformación de los quilomicrones a quilomicrones residuales, y por lo tanto, a la persistencia de los quilomicrones en la circulación.

**FIGURA 3 - METABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES, LAS VLDL, LAS LDL Y EL COLESTEROL HEPÁTICO**



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 en el interior del hepatocito, el colesterol puede almacenarse en forma de ésteres de colesterol (gracias a 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 de VLDL. La síntesis del colesterol en el hepatocito, por parte de la HMG-CoA reductasa, contribuye a crear una reserva de colesterol disponible. La hidrólisis de los triglicéridos por la lipoproteín lipasa dentro de las VLDL secretadas y el intercambio de apoproteínas crean las IDL pobres en triglicéridos, que a su vez dan lugar a las LDL igualmente pobres en triglicéridos y enriquecidas en colesterol. El receptor de las LDL reconoce las apoproteínas B y E permitiendo así su fijación y su eliminación de la circulación. Una actividad insuficiente de la lipoproteín lipasa se traducirá en una disminución del metabolismo o paso de VLDL a LDL, y por lo tanto en la persistencia de las VLDL en la circulación.

**FIGURA 4 - TRANSPORTE INVERSO DEL COLESTEROL**



El HDL discoidal (HDL «naciente») es secretado por el hígado y recibe 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 ésteres de colesterol (CETP) está presente, los ésteres de colesterol serán transferidos de las HDL a las LDL junto con un intercambio de triglicéridos de las LDL a las HDL. Las LDL que transportan ésteres de colesterol provenientes de las células periféricas regresan al hígado completando así el proceso de transporte inverso del colesterol. Los perros que tienen poca CETP cuentan con otros mecanismos para devolver el colesterol al hígado directamente a través de las HDL.



**Figura 5 - Aspecto de un suero normal y de un suero hiperlipidémico**  
El suero normal debe estar limpio y sin signos de turbidez (tubo izquierdo). El suero turbio en ayunas indica la presencia de un exceso de lípidos (tubo derecho).



**Figura 6 - Test de refrigeración del suero de un perro hiperlipidémico**  
A la izquierda vemos una muestra de suero proveniente de un perro en ayunas que muestra una hiperlipidemia. Tras el test de refrigeración (parte derecha), una capa lechosa, o "capa de nata", flota sobre la superficie del suero. La formación de esta capa se debe al aumento de partículas de quilomicrones presentes en la muestra de suero. El suero que se encuentra bajo la capa lechosa superior es también turbio y es un indicador de la presencia en exceso de otras lipoproteínas (aparte de las partículas de quilomicrones).

Las VLDL son sintetizadas por los hepatocitos (**Figura 3**), y constituyen un importante medio de transporte de triglicéridos (Mills et al., 1971). Las VLDL se unen a la lipoproteína lipasa que hidroliza los triglicéridos presentes en las VLDL. En este proceso pueden crearse restos de VLDL que se eliminan a través del hígado en un proceso de captación que puede o no depender de receptores (Havel, 1984). Las HDL transfieren la apoproteína E a las VLDL creando una partícula de IDL. Con la pérdida posterior de los triglicéridos, los fosfolípidos y las apoproteínas se forman los LDL. La eliminación de las LDL de la circulación se hace por medio del receptor de las LDL, que se une a la vez a la apoproteína B y a la apoproteína E (Goldstein et al., 1984).

Las HDL nacientes son inicialmente secretadas por el hígado (**Figura 4**) y contienen muy poco colesterol libre (ésteres de colesterol). El colesterol libre es transportado de las células periféricas a las HDL nacientes, estas partículas ricas en colesterol sirven de sustrato para la lecitina-colesterol acil-transferasa (LCAT), que transforma el colesterol libre en ésteres de colesterol. Con el aumento de la concentración de ésteres de colesterol, el núcleo de las HDL aumenta de volumen y se hace más esférico. La lipasa hepática también puede tener importancia en la interconversión de subfracciones de las HDL (Groot et al., 1981). La transformación del colesterol libre en ésteres de colesterol y su posterior transporte a otras lipoproteínas permite que el colesterol libre suplementario pase de la superficie de las células y otras lipoproteínas a las HDL (Kostner et al., 1987). La LCAT desempeña, por tanto, un papel clave en el transporte del colesterol libre de los tejidos periféricos al hígado (Albers et al., 1986).

En el hombre, la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) es la responsable del intercambio de ésteres de colesterol y de triglicéridos entre las HDL y las LDL o las VLDL. Los ésteres de colesterol derivados del colesterol libre que se encuentran en las células periféricas son transportados a las LDL, que entonces pueden volver al hígado y ser captadas por los receptores (transporte inverso del colesterol) (Noel et al., 1984). Sin embargo, los perros presentan niveles muy reducidos de CETP (Mahley et al., 1983) y tienen poca transferencia de ésteres de colesterol a las LDL. Sin este transporte de ésteres de colesterol, las HDL siguen siendo ricas en dichos ésteres de colesterol y se les denomina como HDL1 o HDLc. En los perros, el transporte inverso de colesterol se completa con la captación de las HDL por parte del hígado. El perro es un mamífero HDL, puesto que la mayor parte del colesterol circulante es transportado por las HDL y no puede ser transferido a las LDL como en el caso del hombre (que es un mamífero LDL).

## 2 - Aproximación diagnóstica al paciente hiperlipidémico

Cuando un perro presenta hiperlipidemia tras un periodo en ayunas de 10 a 12 horas (**Figura 5**), hay que investigar la causa (**Figura 7**). Para empezar, conviene verificar si el ayuno ha sido respetado: la mejor manera de asegurarse es hospitalizar al perro durante una noche completa. Si se confirma la hiperlipidemia en ayunas, debe investigarse una hiperlipidemia secundaria a otros procesos. Si no se consigue identificar ningún otro problema, debe considerarse una posible anomalía primaria del metabolismo lipídico.

### ► Turbidez sérica

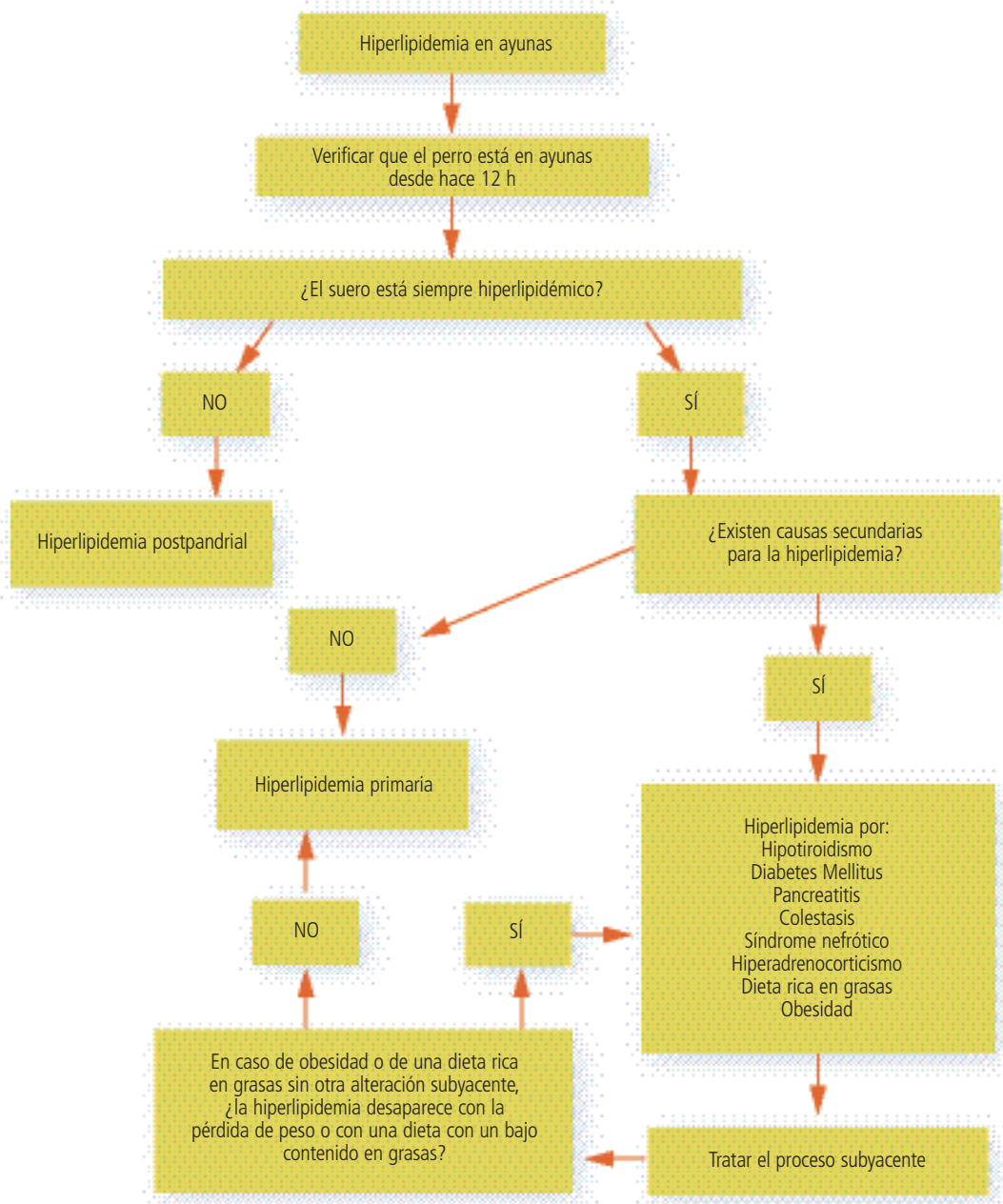
La evaluación visual del grado de turbidez sérica puede proporcionar una estimación del nivel de triglicéridos en el suero. El suero normal tiene un aspecto claro y presenta, por lo general, un nivel de triglicéridos inferior a 200 mg/dl, mientras que un suero turbio puede contener más de 300 mg/dl. El suero se vuelve opaco cuando el nivel de triglicéridos se acerca a los 600 mg/dl y si su aspecto es parecido al de la leche desnatada, el nivel de triglicéridos habitualmente cercano a los 1.000 mg/dl. Los niveles tan elevados como los 2.500-4.000 mg/dl aparecen cuando el suero presenta un aspecto similar al de la leche entera.



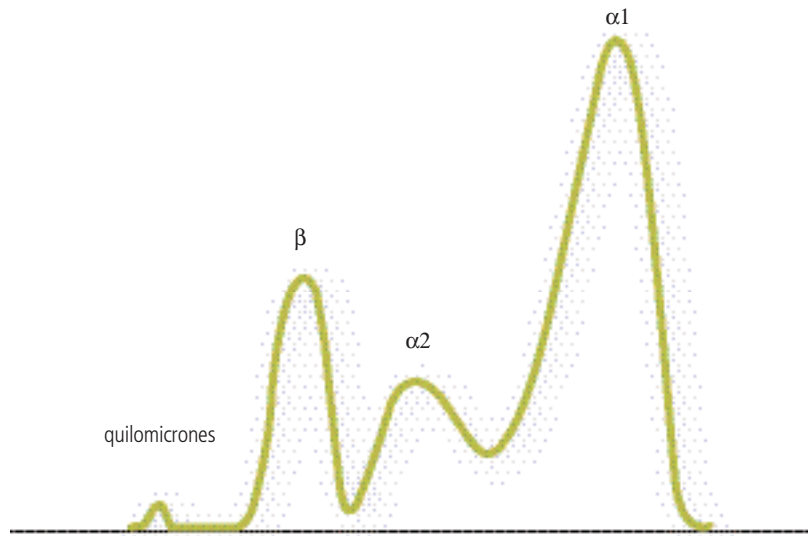
## ► Test de refrigeración

Para conseguir información sobre las clases de lipoproteínas que pueden presentarse en cantidades excesivas, se realiza un sencillo test de refrigeración (Figura 6). La muestra es refrigerada durante una noche. Al día siguiente, los quilomicrones, las lipoproteínas menos densas, formarán una “capa de nata” flotando sobre la muestra de suero (Rogers, 1977). Si el suero de la parte inferior está limpio, sólo los quilomicrones estarán presentes en exceso. Esto puede significar que el animal no estaba en ayunas o que sufre una hiperquilomicronemia primaria. Si el suero por debajo de la capa de quilomicrones tiene un aspecto turbio, es que hay otras lipoproteínas presentes además de la hiperquilomicronemia. Si no se forma la “capa de nata” después de la refrigeración, la hiperlipidemia visible se deberá a un exceso de otras lipoproteínas.

**FIGURA 7 - ALGORITMO PARA AYUDAR A DETERMINAR LA CAUSA DE UNA HIPERLIPIDEMIA SÉRICA**



**FIGURA 8 - PATRÓN DENSITOMÉTRICO DE LA ELECTROFESIS DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE UN PERRO SANO**



Los picos de izquierda a derecha representan las concentraciones relativas de quilomicrones (que no han migrado) y de lipoproteínas que migran en la zona- $\beta$ , (VLDL/LDL), en la zona- $\alpha$ 2 (HDL1) y en la zona- $\alpha$ 1 (HDL2). En un perro sano (mamífero HDL), puede apreciarse el predominio de las lipoproteínas que migran en la zona- $\alpha$ 1.

## ► Electroforesis de las lipoproteínas

La electroforesis de las lipoproteínas puede utilizarse para caracterizar las lipoproteínas del suero. En la electroforesis, las lipoproteínas se separan según su carga y su movilidad sobre un gel de agarosa. Este gel es entonces teñido y analizado con la ayuda de un densitómetro para identificar las clases de lipoproteínas de manera semicuantitativa (Figura 8). La electroforesis de las lipoproteínas debe realizarse con una muestra de suero recién obtenida, no previamente congelada. El examen electroforético debe ser interpretado por alguien que conozca bien las características de las lipoproteínas caninas (no en un laboratorio de humana), ya que los patrones electroforéticos del hombre y del perro presentan importantes diferencias. La electroforesis de las lipoproteínas no es específica, puesto que existe cierto solapamiento en la migración electroforética, pero es particularmente útil para controlar la eficacia del tratamiento de la alteración lipídica.

## ► Ultracentrifugación

La ultracentrifugación permite separar las lipoproteínas según su densidad. La ultracentrifugación necesita bastante tiempo, requiere un equipo costoso y ser considerablemente competente para obtener unos resultados fiables. Se utiliza sobre todo en el ámbito de la investigación.

## ► Interacciones en el suero

Otras sustancias presentes en el suero pueden interferir con la medición de los lípidos:

- La hiperbilirrubinemia puede causar una subestimación del nivel de colesterol.
- La hipertrigliceridemia puede también reducir el nivel de colesterol (Cobbaert et al., 1993).
- Si el nivel de colesterol supera los 700 mg/dl, la medición del nivel de triglicéridos tendrá un valor inferior a la estimación real (Shephard et al., 1990).
- El pentobarbital puede provocar un falso aumento de los triglicéridos (Hata et al., 1978), pero los fenobarbitales no tienen efecto sobre el nivel de colesterol (Foster et al., 2000).

La hiperlipidemia puede interferir con cierto número de análisis. Puede causar un aumento de en torno a un 2% en los niveles totales de sodio, urea, glucosa, cloruros y proteínas totales (Miyada et al., 1982). Los niveles de calcio total y cortisol pueden verse ligeramente aumentados (Darras et al., 1992), pero no de manera clínicamente significativa (Lucena et al., 1998). Los niveles de bilirrubina pueden estar sobreestimados (Ng et al., 2001), así como la concentración de inmunoglobulina A, inmunoglobulina M, haptoglobina y  $\alpha$ -antitripsina (Bossuyt et al., 1999). La concentración de LDH disminuye y aumentan los niveles de AST y ALT (Miyada et al., 1982). La hipertrigliceridemia puede interferir con la medición de los glóbulos blancos, glóbulos rojos, hemoglobina y plaquetas (Peng et al., 2001) y provocar un falso incremento del nivel de haptoglobina (Weidmeyer et al., 1996). El nivel de hemoglobina glicosilada puede verse disminuido (Garrib et al., 2003), mientras que la tiroxina libre medida por ELISA puede aumentar (Lucena et al., 1998). Sin embargo, los niveles de triglicéridos hasta 1000 mg/dl no tienen efecto alguno sobre la medida del fenobarbital (Baer et al., 1987).

### 3 - Principales causas de una hiperlipidemia secundaria

La hiperlipidemia puede ser consecuencia de una serie de anomalías (Tabla 3). Entre ellas figuran el hipotiroidismo, la pancreatitis, la colestasis, el hiperadrenocorticismismo, la diabetes, el síndrome nefrótico, la obesidad y, en ocasiones, las dietas demasiado ricas en grasas. Todas estas hipótesis deben considerarse como causas potenciales de hiperlipidemia antes de pensar en una hiperlipidemia primaria.

#### ► Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la enfermedad endocrina más frecuente en el perro y suele provocar hiperlipidemia sérica. En un estudio realizado con 2.007 perros que presentaban hiperlipidemia recurrente, se diagnosticó hipotiroidismo a 413 animales (21% de la muestra). El riesgo de hipotiroidismo se multiplica por 3,2 en los perros con hiperlipidemia en ayunas en comparación con los perros que no presentan hiperlipidemia. (Schenck, 2004).

Los aumentos en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos se han relacionado con el hipotiroidismo canino (Rogers *et al.*, 1975b; Boretti *et al.*, 2003). En un estudio realizado en 50 perros afectados de hipotiroidismo, el 88% presentaban hipertrigliceridemia y el 78%, hipercolesterolemia (Dixon *et al.*, 1999). Un hipotiroidismo congénito cursa con hipercolesterolemia en 4 de cada 5 Schnauzers gigantes (Greco *et al.*, 1991). Los aumentos en los niveles de colesterol suelen ser moderados (Jaggy *et al.*, 1994) y, con un tratamiento adecuado del hipotiroidismo, tanto los niveles de colesterol como los de triglicéridos se normalizan (Rogers *et al.*, 1975b; Cortese *et al.*, 1997). Los perros que padecen hipotiroidismo con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia asociadas, tienen aumentadas las VLDL, LDL y HDL1 (Mahley *et al.*, 1974b; Rogers *et al.*, 1975b), pero el patrón electroforético vuelve a ser normal con un tratamiento de sustitución tiroideo. Se observa una acumulación de colesterol en las VLDL y estas partículas ricas en colesterol pueden estimular la síntesis de los ésteres de colesterol en los macrófagos tisulares (Mahley *et al.*, 1980).

En el hombre hipotiroideo, existe una disminución del ARNm para los receptores de las LDL, que conlleva una disminución de la depuración del colesterol y de los quilomicrones (Kovanen, 1987). La actividad de la lipoproteína lipasa puede estar aumentada (Hansson *et al.*, 1983), disminuida (Pykalisto *et al.*, 1976) o inalterada (Franco *et al.*, 2003) y la excreción del colesterol en la bilis está reducida (Gebhard *et al.*, 1992).

También disminuye la síntesis del colesterol, pero la reducción de la excreción es más importante que la de la síntesis, por lo que se produce un aumento neto de los niveles de colesterol (Field *et al.*, 1986).

#### ► Pancreatitis

La pancreatitis suele ir acompañada de hiperlipidemia. Aumentan los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, pero el patrón electroforético de las lipoproteínas permanece normal durante 48 a 72 horas después de la inducción de la pancreatitis (Whitney *et al.*, 1987). El nivel de ácidos grasos libres aumenta y las lipoproteínas que migran en la zona- $\beta$  (HDL2) disminuyen de forma regular (Bass *et al.*, 1976; Whitney *et al.*, 1987). Las lipoproteínas que migran en la zona- $\alpha$ 1, (VLDL y LDL) aumentan en caso de pancreatitis espontánea o pancreatitis experimental inducida (Rogers *et al.*, 1975b; Whitney *et al.*, 1987; Chikamune *et al.*, 1998). Las modificaciones de las lipoproteínas que migran en la zona- $\alpha$ 2 (HDL1) son inconstantes: puede producirse tanto un aumento como una disminución (Whitney *et al.*, 1987). El patrón electroforético puede variar dependiendo de si la pancreatitis es espontánea o inducida experimentalmente.

La pancreatitis induce modificaciones en la cantidad de lípidos y proteínas que contienen las lipoproteínas. Las LDL presentan un aumento de triglicéridos, de colesterol total y de fosfolípidos, así como un aumento de la apoproteína B100 (Chikamune *et al.*, 1998). El colesterol total y los fosfolípidos aumentan en las VLDL. Las HDL presentan un descenso del colesterol total y de los fosfolípidos, un aumento de la apoproteína A-IV y una disminución de la apoproteína A-I (Chikamune *et al.*, 1998).

**TABLA 3 - CAUSAS DE HIPERLIPIDEMIA EN EL PERRO**

<b>Postpandrial</b>
<b>Primaria</b>
Hiperlipoproteinemia idiopática
Hipercolesterolemia idiopática
Hiperquilomicronemia idiopática
<b>Secundaria</b>
Hipotiroidismo
Diabetes Mellitus
Pancreatitis
Colestasis
Síndrome nefrótico
Hiperadrenocorticismismo
Dietas ricas en grasas
Obesidad



© L. Mairin

Perra Labrador de 11 años con hipotiroidismo (único síntoma clínico: obesidad).



© Lenfant

Se ha observado una aterosclerosis producida de manera natural en perros con hipotiroidismo. En una familia de Beagles hipotiroideos, los signos de aterosclerosis de moderada a grave, se observan principalmente en las arterias coronarias y renales (Manning, 1979). Estas arterias presentaban estenosis pero eran permeables y no tenían signos de oclusión previa. A pesar de estar con un tratamiento para el hipotiroidismo y de la disminución del nivel de colesterol sérico, no se registró regresión de las placas ateroscleróticas (DePalma *et al.*, 1977).



**TABLA 4 - MODIFICACIONES DEL PATRÓN ELECTROFORÉTICO EN LA DIABETES MELLITUS**

**Lipoproteínas cuyo nivel aumenta**

- Lipoproteínas que migran en la zona-β principalmente como consecuencia de un aumento de las VLDL (Whitney et al., 1993).
- Lipoproteínas que migran en la zona-α<sub>2</sub> (HDL<sub>1</sub>)
- Apoproteína E (Gleeson et al., 1990)
- Quilomicrones (Whitney et al., 1993)

**Lipoproteínas cuyo nivel disminuye**

- Lipoproteínas que migran en la zona-α<sub>1</sub> (HDL<sub>2</sub>) (Wilson et al., 1986).

En el hombre, los datos demuestran que la pancreatitis está asociada a una disminución en la actividad de la lipoproteín lipasa (Hazzard et al., 1984). Esto puede traducirse en un aumento de los niveles de triglicéridos y una eliminación más lenta de los quilomicrones. Dos perros afectados de pancreatitis presentaron, igualmente, una disminución moderada en la actividad de la lipoproteín lipasa, que se normalizó con el tratamiento y la desaparición de la pancreatitis (Schenck, observaciones no publicadas).

### ► Diabetes Mellitus

Debido a la diabetes, los niveles séricos del colesterol y, sobre todo, de los triglicéridos aumentan típicamente (Rogers et al., 1975b; Renauld et al., 1998) (Tabla 4).

El nivel de colesterol aumenta en las VLDL y las IDL y disminuye en las HDL (Wilson et al., 1986). El tratamiento con insulina disminuye habitualmente el nivel de triglicéridos séricos, pero la colesterolemia puede seguir siendo elevada debido al aumento de la síntesis del colesterol (Gleeson et al., 1990) (Figura 8).

En las personas diabéticas, la actividad de la lipoproteín lipasa está disminuida con un aumento de los ácidos grasos libres (Steiner et al., 1975) y de la actividad de la lipasa hepática (Muller et al., 1985). El nivel de mevalonato en la orina se multiplica casi por 6, lo que indica un aumento de la síntesis global del colesterol. La actividad de la HMG-CoA reductasa está aumentada (Kwong et al., 1991; Feingold et al., 1994). La absorción intestinal del colesterol también puede estar aumentada en caso de diabetes (Kwong et al., 1991) (Gylling et al., 1996). La capacidad de eliminar las VLDL de la circulación está alterada (Wilson et al., 1986) y se produce una disminución en el número y la afinidad de los receptores LDL (Takeuchi, 1991). La retención prolongada de lipoproteínas residuales puede contribuir a un aumento del envío de colesterol a los tejidos extrahepáticos y el incremento de la concentración de HDL<sub>1</sub> refleja una alteración en el transporte del colesterol de las células periféricas hacia el hígado (Wilson et al., 1986).

En la autopsia de un perro diabético se apreció una aterosclerosis natural (Sottiaux, 1999). Las placas aterosclerosas se localizaron en la aorta terminal y en las arterias coronarias, renales y cerebrales. No se apreciaron signos de trombosis ni de obstrucción completa en ningún vaso.

### ► Síndrome nefrótico

Las anomalías de las lipoproteínas están mal caracterizadas en los casos de perros con síndrome nefrótico.

Al principio de la enfermedad, el nivel de colesterol sérico aumenta ligeramente, mientras que la elevación en el nivel de triglicéridos se produce más tarde. Los perros con hiperparatiroidismo secundario a una insuficiencia renal crónica presentan una disminución de la actividad de la lipoproteín lipasa que se traduce en una alteración de la capacidad para eliminar lípidos de la circulación (Akmal et al., 1990).

En el ser humano, las alteraciones de las lipoproteínas asociadas al síndrome nefrótico y a la enfermedad renal crónica están bien caracterizadas: la progresión de la insuficiencia renal está correlacionada con el colesterol sérico total (Washio et al., 1996). La actividad de la lipoproteín lipasa está disminuída y el descenso en el aclaramiento de las lipoproteínas explica la hipertrigliceridemia existente (Olbricht, 1991). Se produce una disminución en el aclaramiento de las LDL (Shapiro, 1991; Vaziri et al., 1996) a causa del descenso de la expresión de los receptores de las LDL (Portman et al., 1992). El elevado nivel de LDL también puede ser reflejo de un aumento en la síntesis de las propias LDL (de Sain-van der Velden et al., 1998). La actividad de la HMG-CoA reductasa está incrementada a nivel hepático (Szolkiewicz et al., 2002; Chmielewski et al., 2003) y el elevado colesterol no actúa como regulador de los receptores de las LDL (Liang et al., 1997). El transporte inverso del colesterol se ve alterado (Kes et al., 2002) y la actividad de la ACAT en el hígado está incrementada, mientras que la de la LCAT disminuye (Liang et al., 2002).

Las VLDL aumentan debido a una disminución de su catabolismo (de Sain-van der Velden et al., 1998); también la proteinuria puede estimular la síntesis de las VLDL por el hígado, inducida por una hipoalbuminemia (D'Amico, 1991). La alteración del aclaramiento de las VLDL puede deberse a carencias de

apoproteínas C-II, C-III y E; creando partículas VLDL más pequeñas que no son eliminadas de manera eficaz por los receptores (Deighan *et al.*, 2000). Esta estructura alterada de las VLDL se traduce en una modificación de la unión con la lipoproteína lipasa ligada al endotelio (Shearer *et al.*, 2001). La proteinuria también puede estar relacionada con la pérdida por la orina de heparín sulfato, un cofactor importante para la lipoproteína lipasa (Kaysen *et al.*, 1986). La síntesis de la apoproteína A-I por parte del hígado aumenta como respuesta a la proteinuria (Marsh, 1996) y aumenta también el catabolismo de las proteínas en los tejidos periféricos.

### ► Hiperadrenocorticismismo

En el hombre y en el perro que padecen hiperadrenocorticismismo aparece un aumento de los niveles del colesterol y de los triglicéridos (Friedman *et al.*, 1996). La actividad de la lipoproteína lipasa disminuye mientras que aumenta la actividad de la lipasa hepática (Berg *et al.*, 1990). Por otra parte, el hipercortisolismo estimula la producción de VLDL por parte de hígado (Taskinen *et al.*, 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 conllevar una estasis biliar que agrava las alteraciones del metabolismo lipídico.

### ► Colestasis

En caso de colestasis es típico una hipercolesterolemia moderada y, en ocasiones, una ligera hipertrigliceridemia (Chuang *et al.*, 1995). La concentración de LDL aumenta y la de HDL1 disminuye (Daniels-son *et al.*, 1977). En las LDL, el contenido en fosfolípidos aumenta y disminuye el nivel de triglicéridos, pero no se produce modificación alguna en la composición de las HDL. Los niveles plasmáticos de ésteres de colesterol y la actividad de la LCAT aumentan (Blomhoff *et al.*, 1978).

### ► Obesidad

Algunos perros obesos presentan un aumento en el nivel sérico de triglicéridos (Bailhache *et al.*, 2003) y un ligero aumento del colesterol sérico (Chikamune *et al.*, 1995). Aumentan los ácidos grasos libres y el nivel de triglicéridos tanto en las VLDL como en las HDL, mientras que el colesterol HDL puede estar disminuido (Bailhache *et al.*, 2003). La concentración de fosfolípidos está incrementada en las VLDL y las LDL y disminuida en las HDL2 (Chikamune *et al.*, 1995). En algunos perros obesos existe una disminución moderada de la actividad de la lipoproteína lipasa que aumenta con la pérdida de peso (Schenck, *observación no publicada*). Sin embargo, las alteraciones lipídicas observadas en los perros obesos pueden ser secundarias a una resistencia a la insulina (Bailhache *et al.*, 2003).

### ► Dietas ricas en materias grasas

El consumo de una dieta rica en grasas puede originar una hiperlipidemia y un aumento moderado del nivel de colesterol sérico. En estos casos, la mayoría del colesterol es transportado por las HDLc (HDL1) y las que aumentan son las lipoproteínas que migran en la zona- $\alpha$ 2 con la electroforesis (Mahley *et al.*, 1974b). Una parte sustancial de HDL observadas como respuesta tras una ingesta de colesterol es de origen periférico (Sloop *et al.*, 1983). Cuando estas HDL llegan al plasma, se transforman en HDLc por la acción de la LCAT, cuya actividad está aumentada (Bauer, 2003). Las concentraciones de LDL y IDL aumentan y las de HDL2 disminuyen. La hipercolesterolemia tiene como resultado la aparición de VLDL que migran en la zona- $\alpha$ , y se produce un enriquecimiento en colesterol de las LDL, las IDL y las HDLc (Mahley *et al.*, 1974b). Las dietas más ricas en grasas (más del 50%) pueden provocar,

En caso de hiperadrenocorticismismo, puede observarse un ligero aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos (Ling *et al.*, 1979; Reusch *et al.*, 1991). En el perro, suele aumentar la concentración de las lipoproteínas VLDL y LDL, que migran en la zona- $\beta$  (Bilzer, 1991).

#### Bulldog inglés

La obesidad produce hiperlipidemia en un pequeño porcentaje de perros.



© M. Díez

además, un aumento de los triglicéridos (*Reynolds et al., 1994*) con una marcada disminución de las LDL circulantes, entre otras alteraciones.

## 4 - Hiperlipidemia primaria

Si se comprueba que persiste la hiperlipidemia tras un periodo de ayuno de entre 10 y 12 horas y se descartan todas las posibles causas de hiperlipidemia secundaria, debe considerarse la posibilidad de una hiperlipidemia primaria. Generalmente, las hiperlipidemias primarias son de origen genético. En los perros, existen numerosos tipos diferentes de hiperlipidemia idiopática, destacan la hiperquilomicronemia, la hipercolesterolemia y la hiperlipoproteinemia, pero las causas de estas alteraciones aún no están bien establecidas. Es posible que en el futuro, las investigaciones permitan identificar diferentes síndromes primarios en el perro, como en el caso del hombre.

### ► Hiperquilomicronemia idiopática

Se detectó hiperquilomicronemia en un cachorro mestizo de 28 días de edad (*Baum et al., 1969*). Este cachorro era el más pequeño de una camada de tres, estaba débil y a la palpación se apreciaba que el hígado estaba aumentado de tamaño. Su sangre presentaba un aspecto similar al de un “zum de tomate” y tras la centrifugación y la refrigeración, se apreciaba una capa lechosa en la parte superior del suero con un nivel de triglicéridos de 830 mg/dl y un nivel de colesterol, de 312 mg/dl. Tras administrar sulfato de heparina, el plasma no presentaba un aspecto más claro y se sospechó una carencia de lipoproteína lipasa. No se apreciaron signos de diabetes pero tampoco se descartaron otras posibles causas de hiperlipemia secundaria. El cachorro murió de neumonía a los 33 días de edad. En la autopsia se apreció que el hígado estaba hipertrofiado, tenía un color amarillo y una marcada acumulación de lípidos en los hepatocitos.

### ► Hipercolesterolemia idiopática

En quince pastores de Brie, clínicamente sanos, que presentaban una hipercolesterolemia en ayunas para la cual no se había encontrado explicación. Su suero no estaba hiperlipémico y el nivel de triglicéridos séricos era normal en todos los perros (*Watson et al., 1993*). Se descartaron las posibles causas de una hiperlipidemia secundaria. La electroforesis reveló un marcado aumento de las lipoproteínas que migran en la zona- $\alpha 2$  (HDL1), sin ninguna otra anomalía. Estas observaciones difieren de las descritas en perros que sufren de hiperlipoproteinemia idiopática y en los que se aprecia un aumento de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Se observó la misma alteración en un Bull Terrier miniatura (*Schenck, observación no publicada*). El perro estaba clínicamente en buen estado y presentaba un nivel de triglicéridos séricos normal y una hipercolesterolemia en ayunas para la cual no se había encontrado explicación. El suero no estaba hiperlipémico y la única anomalía detectada en la electroforesis fue una acumulación de lipoproteínas que migran en la zona- $\alpha 2$  (HDL1).

### ► Hiperlipoproteinemia primaria o idiopática

Una hiperlipoproteinemia primaria con características similares se ha observado en un cierto número de razas incluyendo el Schnauzer miniatura, el pastor de Shetland, el Beagle, el Caniche toy, el Cocker Spaniel, el Cocker Inglés y los perros mestizos. Entre los signos clínicos asociados pueden aparecer el dolor abdominal (supuestamente debido a una pancreatitis) y las convulsiones (*Rogers et al., 1975a*), pero muchos perros no presentaban signo clínico alguno.

Se realizó un estudio sobre 5 Schnauzers miniatura en los que se sospechaba una hiperlipoproteinemia idiopática, todos los perros presentaban un aumento moderado del nivel de colesterol sérico y un aumento de moderado a marcado en el nivel de triglicéridos séricos (*Rogers et al., 1975a*). Las observaciones más regulares fueron el aumento de las lipoproteínas que migran en la zona- $\beta$ , y en la zona- $\alpha 2$  en la electroforesis. Dos de estos cinco perros presentaban un aumento de los quilomicrones. La inyección de heparina provocó un desplazamiento de las lipoproteínas en dos perros, pero el aclaración del suero sólo se produjo en uno de ellos.



© Lubbar

En el pastor de Brie, la hipercolesterolemia idiopática puede estar asociada a una distrofia en el epitelio pigmentario de la retina.

En otro estudio realizado sobre 6 Schnauzers miniatura que se encontraban en buen estado de salud y a los que se había diagnosticado una hiperlipoproteinemia idiopática, 4 de los 6 animales habían sufrido con anterioridad episodios recurrentes de hiperlipidemia (Whitney *et al.*, 1993). En la electroforesis, los 6 perros presentaban un aumento de las lipoproteínas que migran en la zona- $\beta$ , principalmente debido a un aumento de las VLDL, según se determinó mediante la ultracentrifugación en gradiente de densidad. En 4 de los 6 perros los quilomicrones estaban aumentados en el origen.

Dos Beagles emparentados y con hiperlipoproteinemia idiopática también presentaban un aumento de las lipoproteínas que migran en la zona- $\beta$ , y en la zona- $\alpha 2$  en la electroforesis (Wada *et al.*, 1977). Ambos perros eran hijos del mismo padre. Desde un punto de vista clínico, su estado era normal, pero presentaban un aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos.

En un estudio realizado sobre 62 pastores Shetland que tenían hipercolesterolemia, se sospechaba la coexistencia de dos anomalías diferentes (Sato *et al.*, 2000). En estos perros se apreciaba un aumento plasmático de los niveles de colesterol y triglicéridos, aunque no existía correlación alguna entre ambos. En aquellos perros que presentaban unos niveles plasmáticos de colesterol superiores a los 250 mg/dl, se apreció un aumento de las lipoproteínas que migran en la zona- $\alpha 2$  similar al observado en los pastores de Brie. En aquellos cuyos niveles plasmáticos de colesterol superaban los 500 mg/dl, también se observó un aumento de las lipoproteínas que migran en la zona- $\beta$ , principalmente debido a las LDL. No se estudió el nivel plasmáticos de triglicéridos en el grupo de perros cuyos niveles plasmáticos de colesterol superaban los 500 mg/dl.

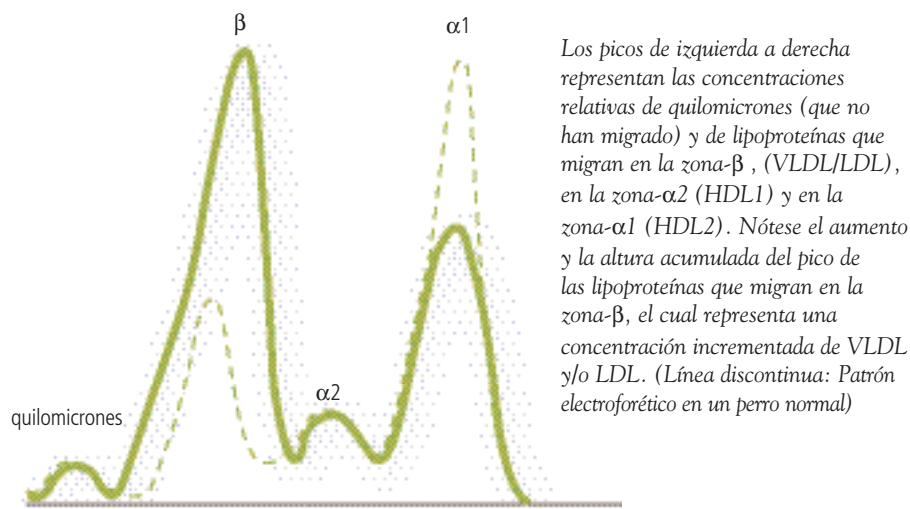
En 10 perros de diversas razas y clínicamente sanos que presentaban una hiperlipoproteinemia primaria, el nivel sérico medio de colesterol era de  $532 \pm 256$  mg/dl, y el nivel sérico medio de triglicéridos de  $1955 \pm 2193$  mg/dl (Schenck, 2002). Los perros no hiperlipidémicos del grupo testigo presentaban unos niveles séricos medios de colesterol y triglicéridos de  $153 \pm 17$  mg/dl y  $56 \pm 13$  mg/dl, respectivamente. En la electroforesis, la apreciación más frecuente fue el aumento de las lipoproteínas que migran en la zona- $\beta$ . Los porcentajes de quilomicrones y de lipoproteínas que migran en la zona- $\alpha 2$  fueron similares en los dos grupos (Figura 9). La actividad de la lipoproteína lipasa estaba significativamente disminuida en los perros que sufrían hiperlipoproteinemia primaria, con una media de  $35 \pm 8$  nmol de ácidos gra-



© Hemelink

Los Schnauzers miniatura parecen presentar una incidencia más elevada de hiperlipoproteinemia primaria, sin embargo ninguna raza puede ser excluida.

**FIGURA 9 - PATRÓN DENSITOMÉTRICO DE LA ELECTROFORESIS DE LAS LIPOPROTEÍNAS EN UN PERRO CON HIPERLIPOPROTEINEMIA PRIMARIA**





so libres liberados por minuto y ml, en comparación con los  $110 \pm 10$  nmol de ácidos grasos libres liberados por minuto y ml en los perros del grupo testigo. La actividad de la lipasa hepática estaba significativamente aumentada en los perros que sufrían de hiperlipoproteinemia primaria, con una media de  $37 \pm 10$  nmol de ácidos grasos libres liberados por minuto y ml, en comparación con los  $28 \pm 5$  nmol de ácidos grasos libres liberados por minuto y ml en los perros del grupo testigo. Este estudio propone la primera etiología potencial para la hiperlipoproteinemia “idiopática”. La disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa conlleva un descenso en el aclaramiento de las VLDL y los quilomicrones y la lipasa hepática puede estar aumentada como mecanismo compensatorio. En un estudio posterior, también se observó una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa en 8 Schnauzers miniatura que tenían hiperlipoproteinemia primaria (Jaeger, 2003).

## 5 - Efectos de una hiperlipidemia persistente

No se conocen los efectos a largo plazo de la hiperlipidemia en el perro. El metabolismo de las lipoproteínas en el perro es muy diferente a la del hombre, por lo que el perro es poco sensible a la aterosclerosis (Mahley *et al.*, 1977). Para que ésta se desarrolle en un perro, el nivel de colesterol sérico debe ser superior a los 750 mg/dl durante más de 6 meses (Mahley *et al.*, 1974b).

La arteriosclerosis y la aterosclerosis a menudo se confunden. La arteriosclerosis es un endurecimiento crónico de las arterias con pérdida de elasticidad y estrechamiento de la luz. La acumulación de lípidos y colesterol en las tunicas interna y

media de la arteria no es una característica de la arteriosclerosis, al contrario que en la aterosclerosis. La arteriosclerosis puede ser más frecuente en el perro, pero no está asociada a una hiperlipidemia crónica.

### ► Hiperlipidemia y aterosclerosis en el perro

La aterosclerosis es un tipo concreto de arteriosclerosis que consiste en el depósito de lípidos y colesterol en la túnica interna y media de las arterias (Liu *et al.*, 1986). El perro se ha utilizado durante más de 40 años como modelo para el estudio experimental de las lesiones causadas por la aterosclerosis. Para ello, se utilizan perros hipotiroides y se les da una alimentación rica en colesterol, grasas, ácido taurocólico y aceite de coco (Duncan *et al.*, 1960; Mahley *et al.*, 1974b).

Sin embargo también se han documentado casos de aterosclerosis natural en el perro.

### > Aterosclerosis e hipotiroidismo

Hace más de 30 años que se ha observado una asociación entre aterosclerosis e hipotiroidismo en los perros (Manning, 1979). En una familia de Beagles se desarrolló una aterosclerosis moderada a grave en las arterias coronarias y renales sin signos de oclusión. Se observó hiperlipidemia incluso cuando los perros recibían una dieta baja en grasas y colesterol. El tratamiento del hipotiroidismo con tiroxina se tradujo en un descenso del nivel de colesterol sérico. Sin embargo, a pesar de dicho descenso en el nivel de colesterol, los perros afectados no presentaron regresión de las lesiones ateroscleróticas (De Palma *et al.*, 1977).

Se observó una aterosclerosis cerebrovascular asociada a hipotiroidismo en un Dóberman de 6 años (Patterson *et al.*, 1985). En el momento de examinarlo, el perro presentaba convulsiones y ataxia, daba vueltas en círculo y mantenía la cabeza inclinada. La autopsia reveló una aterosclerosis generalizada severa y una necrosis cerebrocortical. La necrosis fue debida a una hipoxia tisular secundaria a la aterosclerosis cerebrovascular.

Se han descrito 21 casos de perros con aterosclerosis asociada al hipotiroidismo en un periodo de 14 años (Liu *et al.*, 1986). Los signos clínicos incluían: letargia, anorexia, astenia, disnea, colapsos y vómitos. La autopsia mostró una fibrosis miocárdica y un infarto de miocardio. Las arterias afectadas fueron las coronarias, miocárdicas, renales, carótidas, tiroideas, intestinales, pancreáticas, esplénicas, gástricas, prostáticas, cerebrales y mesentéricas. Todas ellas presentaban un aspecto engrosado y nodular, con una luz estrecha, paredes que contenían células “espumosas” (llenas de vacuolas) y material mineralizado.

### > Aterosclerosis y diabetes mellitus

En el perro, la aterosclerosis también suele asociarse a la diabetes mellitus (Sottiaux, 1999). Se presentó un Pomerania de 7 años para tratar una diabetes insulino dependiente mal controlada y una uveítis ante-



© Lancet

**Pastor Alemán de edad avanzada**  
La acumulación lipídica relacionada con la edad y la acumulación de LDL modificadas podrían constituir un paso crítico en el desarrollo de la aterosclerosis canina (Kagawa et al., 1998).

rior, con depósito de lípidos en la cámara anterior del ojo; el perro presentaba hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, con aumento de los quilomicrones y las lipoproteínas que migran en la zona- $\beta$ . Un año más tarde, el perro murió de una cetoacidosis. La aterosclerosis se encontró en la aorta abdominal, las arterias coronarias, renales y carótidas. La histología tiroidea era normal, sin signos de atrofia.

Un grupo de 30 perros con aterosclerosis confirmada en el momento de la autopsia se evaluó de forma retrospectiva para buscar hipotiroidismo, diabetes o hiperadrenocorticismismo (Hess et al., 2003). En los perros con aterosclerosis, el riesgo de diabetes mellitus se multiplicaba por 53 y el del hipotiroidismo, por 51. Ningún aumento de la incidencia del hiperadrenocorticismismo se apreció en los perros que tenían aterosclerosis.

### ► Patogénesis de la aterosclerosis en el perro

Recientemente se ha detectado la presencia de la apoproteína  $B_{100}$  en las acumulaciones de lípidos observadas en la arterias esplénicas de los perros de edad avanzada (Sako et al., 2001). También se detectaron antígenos clamidiales en las lesiones aterosclerosas caninas (Sako et al., 2002). La clamidia podría, por tanto, jugar un papel a en la patogénesis de la aterosclerosis canina. La relación entre la apoproteína  $B_{100}$  y la apoproteína A-I aumenta en los perros con aterosclerosis sistémica e hiperlipidemia, y esta relación podría ser importante a la hora del diagnóstico (Miyoshi et al., 2000).

### ► Hiperlipidemia y pancreatitis en el perro

Una hiperlipidemia persistente puede producir una pancreatitis (Dominguez-Munoz et al., 1991) esto se produce con frecuencia en humanos que sufren de hiperquilomicronemia familiar (Heaney et al., 1999). La activación de los radicales libres en las células acinares pancreáticas altera la homeostasis del glutatión y puede ser el origen de la pancreatitis (Guyan et al., 1990). Un aumento de la actividad oxidativa está relacionada con la isquemia pancreática resultante de la alteración de la circulación pancreática a causa de las acumulaciones de quilomicrones (Sanfey et al., 1984). Las lesiones oxidativas provo-

can una fuga de la lipasa en la microcirculación pancreática. Esta lipasa hidroliza los triglicéridos presentes en los quilomicrones o las VLDL en exceso, provocando la liberación de ácidos grasos libres, los cuales son muy pro-inflamatorios. Los ácidos grasos libres también pueden activar el factor de Hageman o atrapar el calcio, creando microtrombos y lesiones capilares. Los fosfolípidos presentes en los quilomicrones y las VLDL también son sensibles al ataque de los radicales libres, que producen una peroxidación de los lípidos e intensifican la inflamación. Esto se traduce en un aumento de la liberación de lipasa pancreática y una lipólisis suplementaria, cuya consecuencia final es la pancreatitis (Havel, 1969).

### ► Hiperlipidemia y diabetes mellitus en el perro

Una hiperlipidemia persistente también puede favorecer la aparición de la diabetes (Sane et al., 1993). El aumento de los triglicéridos y los ácidos grasos libres induce una resistencia a la insulina por inhibición de la oxidación de la glucosa y de la síntesis del glucógeno (Boden, 1997). Los ácidos grasos libres estimulan la gluconeogénesis, que contribuye a una producción inapropiada de glucosa (Rebrin et al., 1995). El aumento precoz de los ácidos grasos libres estimula la producción de insulina, incluso cuando los niveles de glucosa son bajos. A largo plazo, el aumento de los ácidos grasos libres modula la expresión genética de las células, e inhibe la secreción de insulina (Prentki et al., 1996). Por medio de un mecanismo complejo, el aumento de los niveles séricos de triglicéridos y ácidos grasos libres puede ocasionar una hiperglucemia y una diabetes. Si se corrige la hiperlipidemia, la diabetes es reversible (Mingrone et al., 1999).

En el perro no se han estudiado los efectos de una hiperlipidemia persistente en otros sistemas. En ratas con síndrome nefrótico, la hiperlipidemia persistente va a la par con el desarrollo progresivo de las lesiones renales (Hirano et al., 1992) y la progresión de la enfermedad renal está correlacionada con el nivel de colesterol sérico (Washio et al., 1996).

## 6 - Tratamiento de la hiperlipidemia

Debido a los riesgos potenciales asociados a una hiperlipidemia persistente, ésta debe tratarse de manera enérgica. En caso de hiperlipidemia secundaria, debe tratarse la causa primaria, pero no existe un protocolo terapéutico único para los perros que presentan hiperlipoproteinemia idiopática. Desafortunadamente se sabe muy poco sobre el mecanismo de la hiperlipidemia primaria, y puesto que existen, probablemente, múltiples síndromes que la originan, ningún protocolo de tratamiento ha sido efectivo en todos los casos.

### ► Tratamiento dietético

#### > Limitación del nivel de grasas en la alimentación

El tratamiento inicial de la hiperlipidemia primaria implica cambiar a un régimen bajo en grasas (< de 25 g/1.000 kcal) y con un contenido moderado en proteínas (menos de 60 g/1.000 kcal). Las dietas con un contenido proteico demasiado bajo pueden provocar un aumento del nivel de colesterol sérico (Polzin et al., 1983; Hansen et al., 1992) y, por tanto, se desaconsejan a menos que una alteración concomitante justifique su utilización. Existen numerosos alimentos comerciales completos para perros con un bajo contenido en grasas, pero debe leerse atentamente la información del envase. La mayor parte de los alimentos que anuncian tener menos de un 8% de materias grasas aportan, en efecto, menos de 25 g/1.000 kcal de materias grasas. Sin embargo, algunas dietas aparentemente bajas en grasas según su porcentaje (<8%), realmente proporcionan unos niveles sustancialmente mayores de 25 g/1000 kcal de grasa cuando la cantidad de fibra y la energía metabolizable son tenidas en consideración, y por lo tanto no son dietas bajas en grasa.

Tras utilizar una dieta con bajo contenido en grasas durante 6-8 semanas, deberá volverse a evaluar la hiperlipidemia. No basta con una dieta baja en grasas para eliminar la hiperlipidemia, sobre todo si existe una concentración elevada de triglicéridos endógenos (VLDL-TG) (Bauer, 1995).

Se debe tener mucha precaución cuando se considera el contenido graso de una dieta sólo en base a su porcentaje. Un alimento con un 10% de materias grasas y 4.000 kcal/kg de EM aporta sólo 25 g de materias grasas por cada 1.000 kcal. En comparación, una dieta con un 8% de materias grasas y 2.700 kcal/kg de EM proporciona 30 g de materias grasas/1.000 kcal.

### > Aportes suplementarios de ácidos grasos omega-3

Si la hiperlipidemia sigue presente después de 6-8 semanas, deberá prescribirse un suplemento diario de aceite de pescado de 220 mg/kg de peso vivo. Pueden encontrarse cápsulas de aceite de pescado de diversas casas comerciales, pero debe leerse atentamente la información del envase para asegurarse de que el perro recibe la dosis indicada y, además, una cantidad elevada de una combinación de ácidos grasos omega-3 de cadena larga formada por el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Se venden numerosos productos como “suplementos de ácidos grasos omega-3”, pero tienen un elevado porcentaje de otros ácidos grasos.

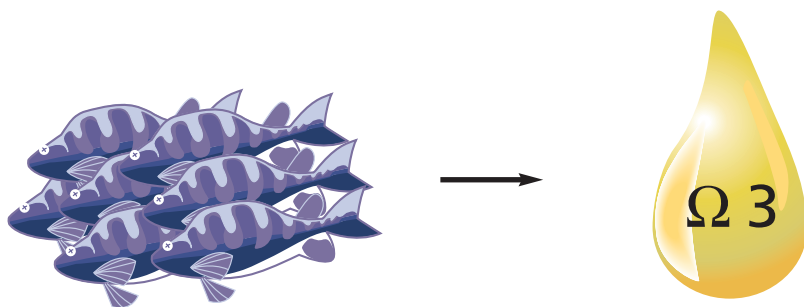
El único efecto secundario de este tipo de suplementos que ha observado la autora es que el perro puede desprender cierto olor a pescado, que resulta desagradable para algunos dueños. Si el suplemento resulta eficaz frente a la hiperlipidemia pero el dueño se queja del olor, puede intentarse dividir la dosis a la mitad (110 mg diarios/kg de peso). Sin embargo, en la mayoría de perros, la dosis mínima para obtener un resultado positivo es de 170 mg de aceite de pescado por kg y día. La autora ha seguido el caso de un pastor de Shetland de 6 años con hiperlipoproteinemia idiopática y múltiples lipomas en el que desaparecieron por completo la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia séricas tras 4 semanas de tratamiento con una dieta baja en grasas y 220 mg de aceite de pescado por kg de peso y día. Además, la mayoría de los lipomas también desaparecieron. Debido a que el perro despedía un fuerte olor del pescado, la dosis de aceite se redujo a 110 mg/kg/día y la hiperlipidemia volvió a aparecer. Con 170 mg de aceite de pescado/kg/día y una dieta baja en grasas, la hiperlipidemia desapareció durante más de un año.

La utilización del aceite de pescado y el efecto de los ácidos grasos EPA/DHA en el tratamiento de la hiperlipidemia y de la aterosclerosis han sido ampliamente estudiados en numerosas especies.

- En el hombre, se ha conseguido una reducción del 31% en los triglicéridos séricos (*Okumura et al., 2002*).
- En las ratas se observó una disminución del colesterol y los triglicéridos séricos y se previno el desarrollo de la aterosclerosis (*Adan et al., 1999*).
- En los pollos disminuyeron los niveles de triglicéridos séricos, de colesterol total, de VLDL-triglicéridos y de VLDL-colesterol (*Castillo et al., 2000*).
- En perros con insuficiencia renal se registró una disminución del colesterol sérico (*Brown et al., 2000*).
- En conejos Watanabe con hiperlipidemia hereditaria se observó una disminución del colesterol y los triglicéridos séricos y de los VLDL-triglicéridos (*Mortensen et al., 1998*).

Los aceites de pescado pueden tener un efecto beneficioso sobre la hiperlipidemia, ya que estimulan la actividad de la lipoproteína lipasa (*Levy et al., 1993*), disminuyen la absorción intestinal de glucosa y lípi-

#### ACEITE DE PESCADO Y OMEGA-3



La síntesis hepática de los triglicéridos y las VLDL se ve reducida por la acción de los ácidos grasos omega-3 (*Harris et al., 1990; Connor et al., 1993*). La eficacia de los aceites de pescado en los perros con hiperlipidemia sugiere que la hipertrigliceridemia podría deberse en parte a la sobreproducción de VLDL (*Bauer, 1995*).



dos (Thomson *et al.*, 1993), aumentan la secreción de colesterol en la bilis (Smit *et al.*, 1991) y disminuyen la absorción del colesterol (Thompson *et al.*, 1989). Los aceites de pescado reducen también la concentración sérica de ácidos grasos libres (Singer *et al.*, 1990), aspecto que podría ser importante en la prevención de la pancreatitis y la diabetes. El hecho de que también sirva para prevenir el desarrollo de la aterosclerosis podría explicarse por una inhibición de la proliferación de las células musculares lisas inducida por los mitógenos (Pakala *et al.*, 2000).

Desafortunadamente, no existe ningún estudio a largo plazo que permita comprobar la seguridad y eficacia de los agentes hipolipidémicos en el perro, por lo que cualquier tratamiento deberá ser aplicado con prudencia. El aceite de pescado aumenta la concentración de lipoperoxidos en las LDL (Puiggros *et al.*, 2002). Sin embargo, este riesgo puede compensarse añadiendo vitamina E con el fin de aumentar la actividad de la glutatión-reductasa y de reducir los niveles de peróxidos (Hsu *et al.*, 2001).

En el hombre, en los casos más graves de carencia de lipoproteína lipasa, el aceite de pescado y otros tratamientos dietéticos inducen una cierta mejora, pero los niveles séricos de los lípidos pueden seguir siendo elevados (Richter *et al.*, 1992).

### > Interés de los triglicéridos de cadena media (TCM)

En el hombre, además del tratamiento con aceite de pescado, los TCM combinados con dietas bajas en grasas inducen un descenso de la hipertrigliceridemia (Rouis *et al.*, 1997; Chou *et al.*, 2002; Nagasaka *et al.*, 2003). Al administrar TCM se produce un aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa (Shirai *et al.*, 1992) y puede prevenir la hiperlipidemia asociada a la pancreatitis (Mizushima *et al.*, 1998). Sin embargo, los TCM no reducen el nivel de colesterol sérico sino que pueden contribuir a aumentarlo (Asakura *et al.*, 2000). Por tanto, sólo debe prescribirse un tratamiento con TCM si se produce un aumento del nivel de triglicéridos séricos sin hipercolesterolemia concomitante. En ocasiones, la utilización de los TCM se ve limitada porque resultan poco palatables.

### > Aporte de fibras fermentables

Es recomendable incluir en la dieta una mezcla de fructo-oligosacáridos y pulpa de remolacha, ya que dicha mezcla parece reducir los niveles séricos de triglicéridos y colesterol en el perro (Diez *et al.*, 1997).

### > Tratamiento antioxidante

Dado que la patogénesis de la hiperlipoproteinemia idiopática ha sido determinada al menos de forma parcial (Schenck, 2002), merece la pena estudiar los tratamientos que han demostrado su eficacia en el hombre con carencia de lipoproteína lipasa.

Un tratamiento antioxidante administrado por vía oral permitió prevenir las recidivas de pancreatitis en numerosos pacientes que sufrían una carencia congénita de lipoproteína lipasa, y ello a pesar de que no tuvo efecto alguno sobre los lípidos en sangre (Heaney *et al.*, 1999). El tratamiento antioxidante consistía en una combinación de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -carotenos, vitamina C, selenio y metionina.

## ► Tratamiento médico de la hiperlipidemia

Se han probado numerosos tratamientos con resultados variables.

El **gemfibrozil** estimula la actividad de la lipoproteína lipasa y disminuye la secreción de VLDL (Santamarina-Fojo *et al.*, 1994).

La **niacina** se ha probado en algunos perros, pero se han detectado efectos secundarios tanto en el perro (Bauer, 1995) como en el hombre (Kashyap *et al.*, 2002).

La **dextrotiroxina** ha contribuido a reducir de forma significativa los niveles séricos de lípidos en perros con hiperlipidemia y aterosclerosis (Nandan *et al.*, 1975), pero estos efectos podrían deberse a una contaminación de la dextrotiroxina por la L-tiroxina (Young *et al.*, 1984). En el hombre, la dextrotiroxina ha

conllevado a una reducción aproximada del 18% en el colesterol total sérico (Brun et al., 1980), pero este tratamiento no es demasiado utilizado porque produce una disminución concomitante del HDL-colesterol (Bantle et al., 1984). En el hombre, la tiroxina reduce el colesterol al estimular la síntesis de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (Berti et al., 2001). Como esta proteína apenas está presente en el perro, cabe plantearse cuál puede ser su eficacia potencial en esta especie. La tiroxina posee, sin embargo, otros mecanismos hipolipemiantes; estimula notablemente la actividad de la lipasa hepática, acelera la transformación de las IDL en LDL (Asami et al., 1999) y reduce eficazmente las concentraciones de lípidos en los perros hipotiroideos (Rogers et al., 1975b; Cortese et al., 1997). Puesto que la tiroxina es relativamente bien tolerada por los perros, podría estar justificado un estudio de sus propiedades hipolipemiantes en perros eutiroideos que tengan hiperlipoproteinemia primaria.

La **terapia génica** ha demostrado su eficacia en ratones (Zsigmond et al., 1997) y en un futuro podría convertirse en una realidad clínica para el tratamiento de pacientes con dislipidemias graves (Rader et al., 1999).

**TABLA 5 - MODIFICACIONES DE LAS LIPOPROTEÍNAS OBSERVADAS EN LA HIPERLIPIDEMIA CANINA**

Afecciones	Colesterol	Triglicéridos	Quilomicrones	LDL/VLDL	HDL <sub>2</sub>	HDL <sub>1</sub>	LPL <sub>a</sub>
Hiperlipoproteinemia idiopática	↑	↑↑	±	↑		±	↓
Hipercolesterolemia idiopática	↑	N	N	N	N	↑	N
Hiperquilomicronemia idiopática	↑	↑↑	↑↑	-	-		↓ <sup>b</sup>
Hipotiroidismo	↑	↑	-	↑↑	-	↑	-
Hiperadrenocorticismo	↑	↑	-	↑	-	-	-
Diabetes mellitus	↑	↑	-	↑↑	-	↑	↓ <sup>c</sup>
Síndrome nefrótico	↑ Precoz	↑ Tardío	±	↑↑	-	-	↓
Colestasis	↑	-	-	↑		↓	
Pancreatitis	↑	↑	-	↑	↓	±	↓
Dietas ricas en grasas	↑	-	-	↑	-	↑	-
Dietas muy ricas en grasas	↑	↑	-	↑	-	↑	-
Obesidad	±	-	±	↑	-	-	↓

<sup>a</sup> Actividad de la lipoproteína lipasa

<sup>b</sup> Disminución estimada según la literatura y los resultados observados en el ser humano

<sup>c</sup> Disminución estimada según los resultados observados en el ser humano

N: normal values

-: no specific data

## Conclusión

Numerosas afecciones pueden provocar una hiperlipidemia en el perro. Antes de diagnosticar una hiperlipidemia primaria, es necesario considerar la hipótesis de una hiperlipidemia postprandial y descartar otras causas primarias de hiperlipidemia. Dependiendo de la causa, las concentraciones de lipoproteínas sufren diferentes modificaciones, lo que permite caracterizar el tipo de hiperlipidemia (Tabla 5). El tratamiento de la causa subyacente de la hiperlipidemia habitualmente es eficaz para hacer desaparecer la hiperlipidemia secundaria. Las hiperlipidemias primarias deben tratarse enérgicamente para evitar posibles complicaciones secundarias que podrían llevar a una hiperlipidemia persistente.

## Preguntas frecuentes en relación con la hiperlipidemia canina

P	R
<p>¿A qué es debida la turbidez del suero?</p>	<p>Si el suero presenta un aspecto turbio, es a causa del aumento en la concentración de triglicéridos transportados por las lipoproteínas. El suero pierde su transparencia cuando la concentración de triglicéridos se acerca a los 600 mg/dl. Su aspecto se vuelve lechoso cuando la concentración llega hasta los 2.500-4.000 mg/dl.</p> 
<p>¿Cuáles son las causas de la hiperlipidemia?</p>	<p>La hiperlipidemia postprandial es fisiológica. Si persiste tras un periodo de ayuno de más de 12 horas, puede tratarse de una hiperlipidemia primaria (cuya causa se desconoce) o de una hiperlipidemia secundaria causada por hipotiroidismo, pancreatitis, diabetes mellitus, hiperadrenocorticismos, colestasis o síndrome nefrótico.</p>
<p>¿La hiperlipoproteinemia es hereditaria?</p>	<p>Puesto que aparece con más frecuencia en unas razas que en otras, la hiperlipoproteinemia podría estar relacionada con problemas hereditarios del metabolismo lipídico. Sin embargo, la hiperlipoproteinemia primaria es causada por diversas alteraciones del metabolismo lipídico de las que no se sabe con total seguridad si son o no hereditarias.</p>
<p>¿Las dietas ricas en grasas son peligrosas para el perro?</p>	<p>En general, no. El metabolismo lipídico del perro es muy diferente al del hombre. En el perro, el aporte esencial de colesterol es transportado en las lipoproteínas de tipo HDL, lo que lo convierte en un animal muy resistente al desarrollo de la aterosclerosis. Sin embargo, conviene evitar las dietas muy ricas en grasas en perros con hipotiroidismo o diabetes mellitus, ya que en estos casos es posible que se produzcan alteraciones en el metabolismo lipídico.</p>
<p>¿Por qué a veces se observa una “capa de nata” en la superficie de algunos sueros hiperlipémicos?</p>	<p>La “capa de nata” que flota en la parte superior del suero se debe a la presencia de quilomicrones. Es fisiológica en la fase de digestión, pero se convierte en una anomalía después de un ayuno de al menos 12 horas.</p> 
<p>¿El perro puede sufrir de aterosclerosis?</p>	<p>A diferencia del hombre, el perro rara vez sufre de aterosclerosis, puesto que su metabolismo lipídico es diferente. Cuando se desarrolla, suele ser la consecuencia de alguna enfermedad concurrente que causa hiperlipidemia crónica.</p>
<p>¿Es necesario tratar a un perro con hiperlipidemia persistente?</p>	<p>Sí. Si la hiperlipidemia es secundaria a otra alteración, el tratamiento de la misma podría resolver el problema. Hay evidencias que sugieren que la hiperlipidemia crónica puede conducir al desarrollo de una pancreatitis, resistencia a la insulina, diabetes mellitus o aterosclerosis en algunos perros.</p>

## Bibliografía

- Adan Y, Shibata K, Sato M et al - Effects of docosa-hexaenoic and eicosapentaenoic acid on lipid metabolism, eicosanoid production, platelet aggregation and atherosclerosis in hypercholesterolemic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63(1): 111-9.
- Akmal M, Kasim SE, Soliman AR et al - Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 37(3): 854-8.
- Alaupovic P, Furman RH, Falor WH et al - Isolation and characterization of human chyle chylomicrons and lipoproteins. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 149(2): 791-807.
- Albers JJ, Chen CH & Lacko AG - Isolation, characterization, and assay of lecithin-cholesterol acyltransferase. *Methods Enzymol* 1986; 129: 763-83.
- Alberts AW - HMG-CoA reductase inhibitors - the development. *Atherosclerosis Review*. J. Stokes, III, (1988) & Mancini, M. New York, Raven Press, Ltd. 18: 123-131.
- Asakura L, Lottenberg AM, Neves MQ et al - Dietary medium-chain triacylglycerol prevents the postprandial rise of plasma triacylglycerols but induces hypercholesterolemia in primary hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(3): 701-5.
- Asami T, Ciomartan T, Uchiyama M - Thyroxine inversely regulates serum intermediate density lipoprotein levels in children with congenital hypothyroidism. *Pediatr Int* 1999; 41(3): 266-9.
- Assmann G - *Lipid Metabolism and Atherosclerosis* (1982 Ed.). Stuttgart, Germany, F.K. Schattauer Verlag GmbH.
- Baer DM, Paulson RA - The effect of hyperlipidemia on therapeutic drug assays. *Ther Drug Monit* 1987; 9(1): 72-7.
- Bailhache E, Nguyen P, Krempf M et al - Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. *Metabolism* 2003; 52(5): 559-64.
- Bantle JP, Hunninghake DB, Frantz ID et al - Comparison of effectiveness of thyrotropin-suppressive doses of D- and L-thyroxine in treatment of hypercholesterolemia. *Am J Med* 1984; 77(3): 475-81.
- Bass VD, Hoffmann WE, Dorner JL - Normal canine lipid profiles and effects of experimentally induced pancreatitis and hepatic necrosis on lipids. *Am J Vet Res* 1976; 37(11): 1355-7.
- Bauer JE - Evaluation and dietary considerations in idiopathic hyperlipidemia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206(11): 1684-8.
- Bauer JE - Comparative lipid and lipoprotein metabolism. *Vet Clin Pathol* 1996; 25(2): 49-56.
- Bauer JE - Comparative lipoprotein metabolism and lipid abnormalities in dogs and cat - Part II. Diagnostic approach to hyperlipemia and hyperlipoproteinemia. *American College of Veterinary Internal Medicine*, 2003.
- Baum D, Schweid AI, Porte D Jr et al - Congenital lipoprotein lipase deficiency and hyperlipemia in the young puppy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 131(1): 183-5.
- 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(3): 257-60.
- Berti JA, Amaral ME, Boschero AC et al - Thyroid hormone increases plasma cholesteryl ester transfer protein activity and plasma high-density lipoprotein removal rate in transgenic mice. *Metabolism* 2001; 50(5): 530-6.
- Bilzer T - Tumors of the hypophysis as the cause of both Cushing's syndrome and diabetes insipidus in dogs. *Tierarztl Prax* 1991; 19(3): 276-81.
- Blomhoff JP, Holme R, Ostrem T - Plasma cholesterol esterification and plasma lipoproteins in bile-duct-ligated dogs. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13(6): 693-702.
- Boden G - Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46(1): 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(4): 149-56, 158-9.
- Bossuyt X, Blanckaert N - Evaluation of interferences in rate and fixed-time nephelometric assays of specific serum proteins. *Clin Chem* 1999; 45(1): 62-7.
- 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(3): 275-86.
- 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(6): 1306-10.
- Capurso A, Catapano AL, Mills GL et al - Formation of HDL-like particles following chylomicron lipolysis. *High-Density Lipoproteins: Physiopathological Aspects and Clinical Significance; Atherosclerosis Review* (1987). Catapano A, Salvio G, Vergani C. New York, Raven Press. 16: 19-38.
- 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(1-2): 121-30.
- Chapman MJ - Comparative analysis of mammalian plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1986; 128: 70-143.
- Chikamune T, Katamoto H, Nomura K et al - Lipoprotein profile in canine pancreatitis induced with oleic acid. *J Vet Med Sci* 1998; 60(4): 413-21.
- Chikamune T, Katamoto H, Ohashi F et al - Serum lipid and lipoprotein concentrations in obese dogs. *J Vet Med Sci* 1995; 57(4): 595-8.
- Chmielewski M, Sucajtyś E, Swierczyński J et al - Contribution of increased HMG-CoA reductase gene expression to hypercholesterolemia in experimental chronic renal failure. *Mol Cell Biochem* 2003; 246(1-2): 187-91.
- Chou TS, Liu HY, Hsiao PJ et al - Hypertriglyceridemia in a 5-day-old newborn-a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2002; 18(3): 141-5.
- Chuang JH, Shieh CS, Chang NK et al - Metabolic effect of parenteral nutrition in dogs with obstructive jaundice. *J Am Coll Nutr* 1995; 14(2): 197-201.
- 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(2): 107-9.
- 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(3): 464-74.
- Cortese L, Oliva G, Versteegen J et al - Hyperprolactinaemia and galactorrhoea associated with primary hypothyroidism in a bitch. *J Small Anim Pract* 1997; 38(12): 572-5.



D'Amico G - Lipid changes in the nephrotic syndrome: new insights into pathomechanisms and treatment. *Klin Wochenschr* 1991; 69(13): 618-22.

Danielsson B, Ekman R, Johansson BG et al - Plasma lipoprotein changes in experimental cholestasis in the dog. *Clin Chim Acta* 1977; 80(1): 157-70.

Darras C, Brivet F, Chalas J et al - Factitious acute hypercalcemia biological interference between calcium and lipids. *Intensive Care Med* 1992; 18(2): 131-2.

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(4): 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(3): 1238-46.

DePalma RG, Koletsky S, Bellon EM et al - Failure of regression of atherosclerosis in dogs with moderate cholesterolemia. *Atherosclerosis* 1977; 27(3): 297-310.

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(11): 1238-42.

Dixon RM, Reid SW, Mooney CT - Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet Rec* 1999; 145(17): 481-7.

Dominguez-Munoz JE, Malferteiner P, Ditschuneit HH et al - Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol* 1991; 10(3-4): 261-7.

Duncan LE, Jr Buck K - Quantitative analysis of the development of experimental atherosclerosis in the dog. *Circ Res* 1960; 8: 1023-7.

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(4): 450-4.

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(8): 967-76.

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(12): 1085-9.

Foster SF, Church DB, Watson AD - Effects of phenobarbitone on serum biochemical tests in dogs. *Aust Vet J* 2000; 78(1): 23-6.

Franco M, Castro G, Romero L et al - Decreased activity of lecithin:cholesterol acyltransferase and hepatic lipase in chronic hypothyroid rats: implications for reverse cholesterol transport. *Mol Cell Biochem* 2003; 246(1-2): 51-6.

Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD et al - Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocr J* 1996; 43(6): 645-55.

Gamb A, Griffiths W, Eldridge P et al - Artificially low glycosylated haemoglobin in a patient with severe hypertriglyceridaemia. *J Clin Pathol* 2003; 56(5): 394-5.

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(10): 1467-73.

Gleeson JM, Hejazi JS, Kwong L et al - Plasma apolipoprotein E, high density lipoprotein1 (HDL1) and urinary mevalonate excretion in pancreatctomized diabetic dogs: effects of insulin and lovastatin. *Atherosclerosis* 1990; 84(1): 1-12.

Gogny M - Structure et fonctions de l'intestin. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Vétérinaire*, Paris, 1994; Gastro-Entérologie 1300: 1-8.

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(13): 1450-61.

Greco DS, Feldman EC, Peterson ME et al - Congenital hypothyroid dwarfism in a family of giant schnauzers. *J Vet Intern Med* 1991; 5(2): 57-65.

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(2): 269-72.

Guyan PM, Uden S, Braganza JM - Heightened free radical activity in pancreatitis. *Free Radic Biol Med* 1990; 8(4): 347-54.

Gylling H, Miettinen TA - Cholesterol absorption and lipoprotein metabolism in type II diabetes mellitus with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996; 126(2): 325-32.

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(3): 326-34.

Hansson P, Nordin G, Nilsson-Ehle P - Influence of nutritional state on lipoprotein lipase activities in the hypothyroid rat. *Biochim Biophys Acta* 1983; 753(3): 364-71.

Harris WS, Connor WE, Illingworth DR et al - Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990; 31(9): 1549-58.

Hata Y, Shigematsu H, Tonono Y et al - Interference of an anesthetic preparation with plasma triglyceride determinations. *Jpn Circ J* 1978; 42(6): 689-94.

Havel RJ - Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969; 15: 117-54.

Havel RJ - The formation of LDL: mechanisms and regulation. *J Lipid Res* 1984; 25(13): 1570-6.

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(10): 873-81.

Heaney AP, Sharer N, Rameh B et al - Prevention of recurrent pancreatitis in familial lipoprotein lipase deficiency with high-dose antioxidant therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(4): 1203-5.

Hess RS, Kass PH, Van Winkle TJ - Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2003; 17(4): 489-94.

Hirano T, Morohoshi T - Treatment of hyperlipidemia with probucol suppresses the development of focal and segmental glomerulosclerosis in chronic aminonucleoside nephrosis. *Nephron* 1992; 60(4): 443-7.

Holt PR - The roles of bile acids during the process of normal fat and cholesterol absorption. *Arch Intern Med* 1972; 130(4): 574-83.

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(2): 99-108.

- Jaeger JQ, Johnson S, Hinchcliff KW et al - Characterization of biochemical abnormalities in idiopathic hyperlipidemia of miniature Schnauzer dogs. *ACVIM, Charlotte, NC, 2003.*
- Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC et al - Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. *J Vet Intern Med* 1994; 8(5): 328-36.
- Kagawa Y, Uchida E, Yokota H et al - Immunohistochemical localization of apolipoprotein B-100 (ApoB-100) and expression of glutathione peroxidase (GSH-PO) in canine atherosclerotic lesions. *Vet Pathol* 1998; 35(3): 227-9.
- Kashyap ML, McGovern ME, Berra K et al - Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002; 89(6): 672-8.
- Kaysen GA, Myers BD, Couser WG et al - Mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab Invest* 1986; 54(5): 479-98.
- Kes P, Reiner Z, Brunetta B - Lipoprotein disorders in chronic kidney failure, nephrotic syndrome and dialysis. *Lijec Vjesn* 2002; 124(11-12): 372-7.
- 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(2 Pt 2): 464-9.
- Kwong LK, Feingold KR, Peric-Golia L et al - Intestinal and hepatic cholesterogenesis in hypercholesterolemic dyslipidemia of experimental diabetes in dogs. *Diabetes* 1991; 40(12): 1630-9.
- 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(6): 922-9.
- 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(7): 1381-6.
- Liang K, Vaziri ND - Upregulation of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(4): E676-81.
- Ling GV, Stabenfeldt GH, Comer KM et al - Canine hyperadrenocorticism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1979; 174(11): 1211-5.
- 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(2): 227-32.
- 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(2): 127-31.
- Mahley RW, Hui DY, Innerarity TL et al - Chylomicron remnant metabolism. Role of hepatic lipoprotein receptors in mediating uptake. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1 Suppl): 114-8.
- Mahley RW, Innerarity TL - Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 1983; 737(2): 197-222.
- Mahley RW, Innerarity TL, Brown MS et al - Cholesteryl ester synthesis in macrophages: stimulation by beta-very low density lipoproteins from cholesterol-fed animals of several species. *J Lipid Res* 1980; 21(8): 970-80.
- Mahley RW, Innerarity TL, Weisgraber KH, et al - Canine hyperlipoproteinemia and atherosclerosis. Accumulation of lipid by aortic medial cells in vivo and in vitro. *Am J Pathol* 1977; 87(1): 205-25.
- Mahley RW, Weisgraber KH - Canine lipoproteins and atherosclerosis. I. Isolation and characterization of plasma lipoproteins from control dogs. *Circ Res* 1974a; 35(5): 713-21.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity T - Canine lipoproteins and atherosclerosis. II. Characterization of the plasma lipoproteins associated with atherogenic and nonatherogenic hyperlipidemia. *Circ Res* 1974b; 35(5): 722-33.
- Manning PJ - Thyroid gland and arterial lesions of Beagles with familial hypothyroidism and hyperlipoproteinemia. *Am J Vet Res* 1979; 40(6): 820-8.
- Marsh JB - Lipoprotein metabolism in experimental nephrosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 213(2): 178-86.
- Mills GL, Taylaur CE - The distribution and composition of serum lipoproteins in eighteen animals. *Comp Biochem Physiol B* 1971; 40(2): 489-501.
- Mingrone G, Henriksen FL, Greco AV et al - Triglyceride-induced diabetes associated with familial lipoprotein lipase deficiency. *Diabetes* 1999; 48(6): 1258-63.
- Miyada D, Tipper P, Jantsch D et al - The effect of hyperlipidemia on Technicon SMAC measurements. *Clin Biochem* 1982; 15(4): 185-8.
- Miyoshi K, Uchida E, Niijama M - Enzyme-linked immunosorbent assays of canine apolipoproteins B-100 and A-I. *J Vet Med Sci* 2000; 62(12): 1269-74.
- Mizushima T, Ochi K, Matsumura N et al - Prevention of hyperlipidemic acute pancreatitis during pregnancy with medium-chain triglyceride nutritional support. *Int J Pancreatol* 1998; 23(3): 187-92.
- 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(6): 565-73.
- Muller DL, Saudek CD, Applebaum-Bowden D - Hepatic triglyceride lipase in diabetic dogs. *Metabolism* 1985; 34(3): 251-4.
- Nagasaka H, Kikuta H, Chiba H et al - Two cases with transient lipoprotein lipase (LPL) activity impairment: evidence for the possible involvement of an LPL inhibitor. *Eur J Pediatr* 2003; 162(3): 132-8.
- Nandan R, Fisher JD, Towery EP et al - Effects of dextrothyroxine on hyperlipidemia and experimental atherosclerosis in beagle dogs. *Atherosclerosis* 1975; 22(2): 299-311.
- Ng PC, Lam CW, Fok TF et al - Deceptive hyperbilirubinaemia in a newborn with familial lipoprotein lipase deficiency. *J Paediatr Child Health* 2001; 37(3): 314-6.
- Nilsson-Ehle P, Garfinkel AS, Schotz MC - Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 667-93.
- 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(3): 277-84.
- 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(5): 247-53.
- Olbricht CJ - Pathophysiology and therapy of lipid metabolism disorders in kidney diseases. *Klin Wochenschr* 1991; 69(11): 455-62.

- Pakala R, Sheng WL, Benedict CR - Vascular smooth muscle cells preloaded with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid fail to respond to serotonin stimulation. *Atherosclerosis* 2000; 153(1): 47-57.
- Patterson JS, Rusley MS, Zachary JF - Neurologic manifestations of cerebrovascular atherosclerosis associated with primary hypothyroidism in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186(5): 499-503.
- Peng L, Gao X, Jiang H et al - Laboratory evaluation of the Sysmex SE-9500 automated haematology analyser. *Clin Lab Haematol* 2001; 23(4): 237-42.
- Polzin DJ, Osborne CA, Hayden DW et al - Effects of modified protein diets in dogs with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 183(9): 980-6.
- 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(5): 1238-46.
- Prenski 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(3): 273-83.
- 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(1): 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(3): 591-600.
- Rader DJ, Tietge UJ - Gene therapy for dyslipidemia: clinical prospects. *Curr Atheroscler Rep* 1999; 1(1): 58-69.
- 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(9): 1038-45.
- Renauld A, Gomez NV, Scaramal JD et al - Natural estrous cycle in normal and diabetic bitches. Basal serum total lipids and cholesterol. Serum triglycerides profiles during glucose and insulin tests. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1998; 48(1): 41-51.
- Reusch C, Hahnle B - Laboratory parameters for the control of the course of therapy of canine Cushing's syndrome. *J. Tierarztl Prax* 1991; 19(1): 102-6.
- Reynolds AJ, Fuhrer L, Dunlap HL et al - Lipid metabolite responses to diet and training in sled dogs. *J Nutr* 1994; 124(12 Suppl): 2754S-2759S.
- Richter WO, Jacob BG, Ritter MM et al - Treatment of primary chylomicronemia due to familial hypertriglyceridemia by omega-3 fatty acids. *Metabolism* 1992; 41(10): 1100-5.
- Rogers WA - Lipemia in the dog. *Vet Clin North Am* 1977; 7(3): 637-47.
- Rogers WA, Donovan EF, Kociba GJ - Idiopathic hyperlipoproteinemia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1975a; 166(11): 1087-91.
- Rogers WA, Donovan EF, Kociba GJ - Lipids and lipoproteins in normal dogs and in dogs with secondary hyperlipoproteinemia. *J Am Vet Med Assoc* 1975b; 166(11): 1092-1100.
- Rouis M, Dugi KA, Previato L et al - Therapeutic response to medium-chain triglycerides and omega-3 fatty acids in a patient with the familial chylomicronemia syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(7): 1400-6.
- Sako T, Takahashi T, Takehana K et al - Chlamydial infection in canine atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 2002; 162(2): 253-9.
- Sako T, Uchida E, Kagawa Y et al - Immunohistochemical detection of apolipoprotein B-100 and immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) in the splenic arteries of aging dogs. *Vet Pathol* 2001; 38(4): 407-13.
- Sane T, Taskinen MR - Does familial hypertriglyceridemia predispose to NIDDM? *Diabetes Care* 1993; 16(11): 1494-501.
- Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL - The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984; 200(4): 405-13.
- Santamarina-Fojo S, Dugi KA - Structure, function and role of lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(2): 117-25.
- Sato K, Agoh H, Kaneshige T et al - Hypercholesterolemia in Shetland sheepdogs. *J Vet Med Sci* 2000; 62(12): 1297-301.
- Schenck PA - Lipoprotein lipase and hepatic lipase activity in dogs with primary hyperlipoproteinemia. *J Vet Intern Med* 2002; 16(3): 386.
- Schenk PA, Donovan D, Refsal K et al - Incidence of hypothyroidism in dogs with chronic hyperlipidemia, American College of Veterinary Medicine, Minneapolis, MN, 2004.
- Shapiro RJ - Impaired binding of low density lipoprotein to hepatic membranes from uremic guinea pigs. *Biochem Cell Biol* 1991; 69(8): 544-50.
- 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(1 Suppl 2): S119-22.
- 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(2): 325-9.
- Shepherd J, Packard CJ - Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1 Suppl): 139-42.
- Shirai K, Kobayashi J, Inadera H et al - Type I hyperlipoproteinemia caused by lipoprotein lipase defect in lipid-interface recognition was relieved by administration of medium-chain triglyceride. *Metabolism* 1992; 41(11): 1161-4.
- 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(3): 207-11.
- Sloop CH, Dory L, Hamilton R et al - Characterization of dog peripheral lymph lipoproteins: the presence of a disc-shaped "nascent" high density lipoprotein. *J Lipid Res* 1983; 24(11): 1429-40.
- 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(3): 943-51.
- Sottiaux J - Atherosclerosis in a dog with diabetes mellitus. *J Small Anim Pract* 1999; 40(12): 581-4.
- 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(3): 263-71.

- Szolkiewicz M, Sucajtyś E, Chmielewski M et al - Increased rate of cholesterogenesis--a possible cause of hypercholesterolemia in experimental chronic renal failure in rats. *Horm Metab Res* 2002; 34(5): 234-7.
- Takeuchi N - Metabolic disorders of lipoproteins--influences of compositional changes of lipoproteins upon their metabolic behavior. *Rinsho Byori* 1991; 39(6): 565-73.
- 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(3): 619-26.
- Thompson JC, Johnstone AC, Jones BR et al - The ultrastructural pathology of five lipoprotein lipase-deficient cats. *J Comp Pathol* 1989; 101(3): 251-62.
- 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(4): 171-83.
- Turley SD, Dietschy JM - The contribution of newly synthesized cholesterol to biliary cholesterol in the rat. *J Biol Chem* 1981; 256(5): 2438-46.
- Vaziri ND, Liang KH - Down-regulation of hepatic LDL receptor expression in experimental nephrosis. *Kidney Int* 1996; 50(3): 887-93.
- Wada M, Minamisono T, Ehrhart LA et al - Familial hyperlipoproteinemia in beagles. *Life Sci* 1977; 20(6): 999-1008.
- 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(4): 172-7.
- Watson P, Simpson KW, Bedford PG - Hypercholesterolaemia in briards in the United Kingdom. *Res Vet Sci* 1993; 54(1): 80-5.
- 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(4): 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(1): 97-108.
- Whitney MS, Boon GD, Rebar AH et al - Effects of acute pancreatitis on circulating lipids in dogs. *Am J Vet Res* 1987; 48(10): 1492-7.
- Whitney MS, Boon GD, Rebar AH et al - Ultracentrifugal and electrophoretic characteristics of the plasma lipoproteins of miniature schnauzer dogs with idiopathic hyperlipoproteinemia. *J Vet Intern Med* 1993; 7(4): 253-60.
- Wilson DE, Chan IF, Elstad NL et al - Apolipoprotein E-containing lipoproteins and lipoprotein remnants in experimental canine diabetes. *Diabetes* 1986; 35(8): 933-42.
- Young WF, Jr, Gorman CA, Jiang NS et al - L-thyroxine contamination of pharmaceutical D-thyroxine: probable cause of therapeutic effect. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36(6): 781-7.
- Zsigmond E, Kobayashi K, Tzung KW et al - Adenovirus-mediated gene transfer of human lipoprotein lipase ameliorates the hyperlipidemias associated with apolipoprotein E and LDL receptor deficiencies in mice. *Hum Gene Ther* 1997; 8(16): 1921-33

# EJEMPLOS DE COMIDAS AL TRATAMIENTO DIETÉTICO

## Ejemplo 1

### COMPOSICIÓN (por ración de 1.000 g)

Hipogloso (Halibut) . . . . .	460 g
Arroz, cocido . . . . .	500 g
Salvado . . . . .	30 g
Aceite vegetal . . . . .	10 g

Añadir un buen suplemento vitamínico-mineral.

### ANÁLISIS

La ración así preparada contiene un 29% de materia seca y un 71% de agua

	% de materia seca	g/1000 kcal
Proteínas	37	92
Materias grasas	7	17
Carbohidratos disponibles	46	116
Fibra	5	14

### RACIONAMIENTO INDICATIVO

Valor energético (energía metabolizable) 1.180 kcal/1.000 g de ración preparada (4.000 kcal/1.000 g de materia seca)

Peso del perro (kg)*	Cantidad diaria (g)**	Peso del perro (kg)*	Cantidad diaria (g)**
2	190	45	1910
4	310	50	2070
6	420	55	2230
10	620	60	2380
15	840	65	2520
20	1040	70	2670
25	1230	75	2810
30	1410	80	2950
35	1590	85	3080
40	1750	90	3220

### Puntos clave

- **Restringir el aporte de grasas** para luchar contra la hiperlipidemia y la posible obesidad
- **Bajo contenido en fibra y alta digestibilidad** para mejorar la absorción de los nutrientes esenciales.

\*Racionamiento propuesto en función del peso del perro en buen estado de forma. En caso de obesidad, el racionamiento debe ser prescrito en función del peso ideal y no del peso real del perro.

\*\*Se recomienda dividir la ración diaria en dos o tres comidas para facilitar la digestión.



# CASERAS ADAPTADAS DE LA HIPERLIPIDEMIA

## Ejemplo 2

### COMPOSICIÓN (por ración de 1.000 g)

Magro de ternera, 5% de grasas	350 g
Patatas, cocidas, con piel	630 g
Salvado	15 g
Aceite vegetal	5 g

Añadir un buen suplemento vitamínico-mineral.

RACIONAMIENTO INDICATIVO			
Valor energético (energía metabolizable) 895 kcal/1.000 g de ración preparada (es decir, 3.590 kcal/1.000 g de materia seca)			
Peso del perro(kg)*	Cantidad diaria (g)**	Peso del perro (kg)*	Cantidad diaria (g)**
2	240	45	2520
4	410	50	2730
6	560	55	2930
10	820	60	3130
15	1110	65	3330
20	1370	70	3520
25	1620	75	3700
30	1860	80	3890
35	2090	85	4070
40	2310	90	4240

ANÁLISIS		
La ración así preparada contiene un 25 % de materia seca y un 75 % de agua		
	% de materia seca	g/1000 kcal
Proteínas	37	103
Materias grasas	7	19
Carbohidratos disponibles	40	112
Fibra	7	19

### Contraindicaciones de esta dieta

Gestación  
Lactancia  
Crecimiento  
Caquexia

Ejemplos de dietas caseras propuestas por el Profesor Patrick Nguyen  
(Unidad de Nutrición y Endocrinología; Departamento de Biología y Patología de la Facultad Veterinaria de Nantes)



© Remmer

El Collie y el pastor de Shetland en ocasiones sufren alteraciones primarias del metabolismo de las lipoproteínas que cursan con hipercolesterolemia. La enfermedad puede conllevar una lipodosis corneal donde vacuolas de colesterol y fosfolípidos están presentes en el estroma superficial de la córnea.

### Puntos clave en relación con:

## La gestión nutricional de la hiperlipidemia

- **Hacer adelgazar al perro si su condición corporal así lo requiere:** existe una correlación entre la obesidad y los indicadores plasmáticos de la hiperlipidemia (lipoproteínas, leptina, insulina y grelina) (Jeusette et al, 2005).
- **Dar al perro una dieta baja en grasas:** < de 20 g/1.000 kcal, es decir, menos de un 9% de materias grasas en una dieta de 3.500 kcal/kg. Controlar la ingesta de energía permite controlar mejor la hiperlipidemia en los perros obesos.
- Si la dieta hipolipídica no es suficiente para controlar la hiperlipidemia, se debe **prescribir un suplemento de aceite de pescado** (220 mg/kg) para aportar EPA y DHA (ácidos grasos omega-3 de cadena larga), que tienen una acción hipolipemiente.
- Al enriquecer de manera importante la alimentación en ácidos grasos insaturados (omega-3), aumenta el riesgo de oxidación de los lípidos de las membranas. Para prevenir una intensificación de las reacciones de oxidación es necesario suministrar **antioxidantes biológicos** (e.g. vitamina E, vitamina C y  $\beta$ -carotenos).
- Un **aporte suplementario de fibras fermentables**, unido a una dieta hipocalórica, permite en ocasiones detener la lipodosis corneal. En la práctica, estos aportes suplementarios pueden consistir en incluir un 1-2% de fructo-oligosacáridos (FOS) o añadir progresivamente goma de guar en la misma proporción (Jeusette et al., 2004). En cambio, el efecto de los FOS sobre la hipercolesterolemia no es constante.
- El veterinario deberá realizar controles mensuales durante los tres primeros meses del seguimiento. Después, una vez el perro esté estabilizado, una visita cada 6 meses será suficiente.

### Bibliografía

Jeusette IC, Grauwels M, Cuvelier C et al - Hypercholesterolaemia in a family of rough collie dogs. J Small Anim Pract. 2004; 45(6) : 319-24

Jeusette IC, Lhoest ET, Istasse LP et al - Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. Am J Vet Res. 2005; 66 (1) : 81-6.

Plan sobre:

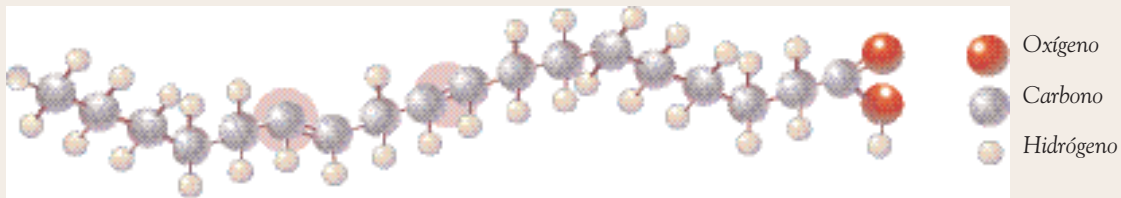
## LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 DE CADENA LARGA (EPA-DHA)

Los ácidos grasos omega-3 constituyen una familia particular dentro de la categoría de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Su precursor es el ácido  $\alpha$ -linolénico (C18:3, n-3). Su

estructura química lo diferencia del ácido linoléico (C18:2, n-6), precursor de la otra familia importante, la de los ácidos grasos omega-6. Ambos ácidos grasos son esenciales para el

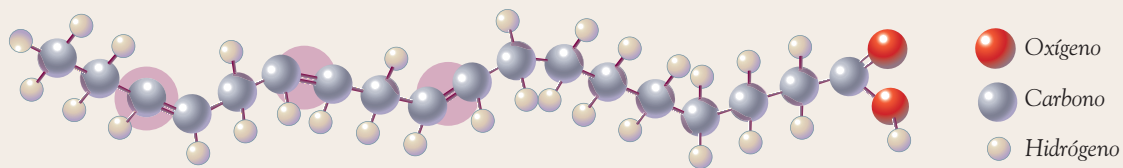
perro, ya que el organismo no los sintetiza y depende del aporte alimentario para cubrir sus necesidades.

### ÁCIDO LINOLEICO: C<sub>18:2</sub> (N-6); PRECURSOR DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-6



Los ácidos grasos omega-6 se caracterizan por un primer doble enlace entre el 6º y el 7º átomos de carbono, contados a partir del carbono omega (es decir, el átomo de carbono situado en el extremo opuesto al grupo carboxil -COOH-).

### ÁCIDO $\alpha$ -LINOLENICO: C<sub>18:3</sub> (N-3) ; PRECURSOR DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3



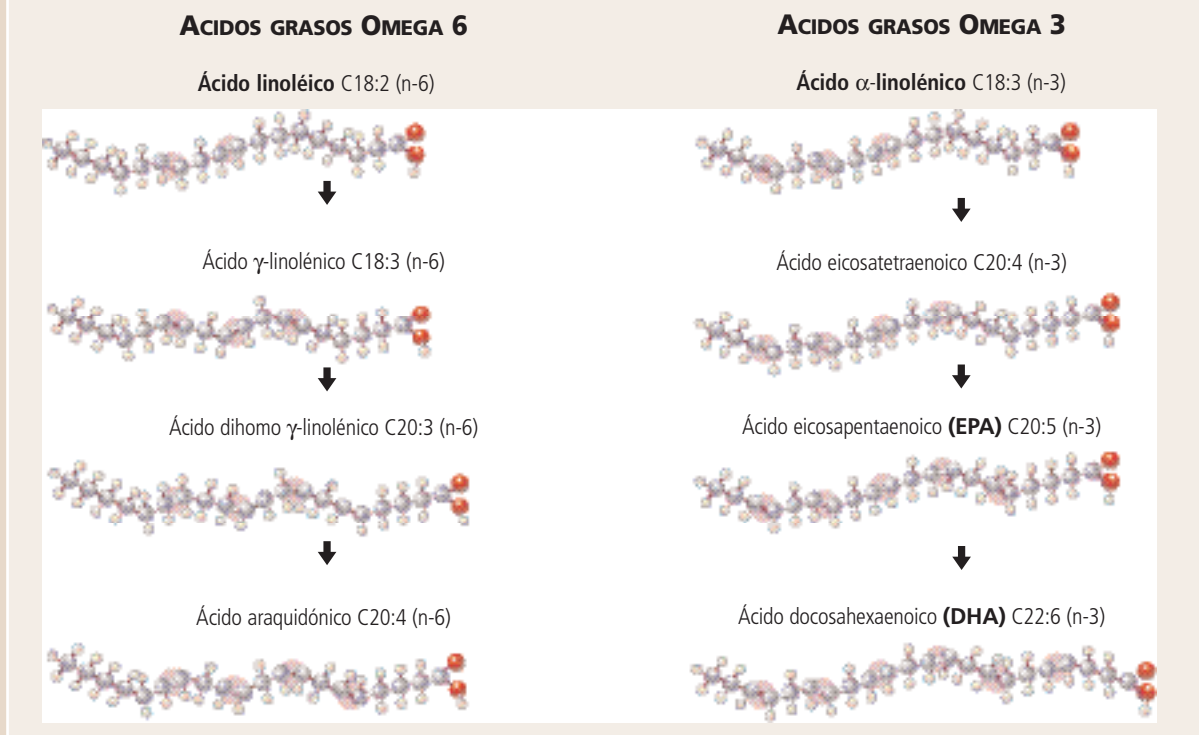
En la familia de los omega-3, el primer doble enlace se sitúa entre el 3º y el 4º átomo de carbono.

La síntesis de los ácidos grasos de cadena larga tiene lugar gracias a la acción de enzimas hepáticas (desaturasas y elongasas) que añaden áto-

mos de carbono y dobles enlaces insaturados. Las mismas enzimas son las que actúan en la síntesis de los omega-3 y los omega-6, de donde

nace un fenómeno de competición entre las dos familias.

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



**Fuentes de ácidos grasos omega-3**

Los aceites de pescado (y, sobre todo, los de peces de agua fría, como el salmón, la caballa, el fletán o el arenque) pueden contener más de un 30% de EPA-DHA. Son sin duda las fuentes más importantes. Los AGPI de origen marino son sintetizados en los cloroplastos del fitoplacton o de las microalgas ingeridas por los peces.

Determinados peces de un nivel superior de la cadena alimentaria incorporan los AGPI omega-3 y los transforman hasta llegar a los ácidos grasos que contienen 20 a 22 átomos de carbono. El EPA y el DHA se concentran sobre todo en el tejido adiposo de los peces.

Algunos aceites vegetales contienen una cantidad nada despreciable de ácido  $\alpha$ -linolénico, precursor de EPA y DHA. Es el caso, por ejemplo, del aceite

de soja y, sobre todo, del aceite de linaza. Sin embargo, el resultado de la transformación a ácidos grasos de cadena larga depende en gran medida de la edad del animal, su estado de salud y el contexto alimentario general. Para aprovechar al máximo los efectos positivos de los ácidos grasos EPA-DHA, conviene hacer un aporte de aceite de pescado.

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

Ácidos grasos omega-3 (% de materia seca)	Aceite de soja	Aceite de linaza	Aceite de pescado
Ácido $\alpha$ -linolénico	6	51	<1
EPA + DHA	-	-	17-34

