

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

RENATA DE MIRANDA FERNANDES

AS BASES ENDÓCRINAS DAS DISLIPIDEMIAS EM CÃES

UBERLÂNDIA

2024

RENATA DE MIRANDA FERNANDES

AS BASES ENDÓCRINAS DAS DISLIPIDEMIAS EM CÃES

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, sendo requisito parcial para aprovação na disciplina de “Trabalho de Conclusão de Curso II” (TCC II).

Orientadora: Profa. Dra. Sofia Borin Crivellenti.

UBERLÂNDIA

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por todas as bênçãos durante meu caminho, à minha professora orientadora Dra. Sofia Borin Crivellenti por todo auxílio e conhecimento compartilhado neste processo, assim como a UFU e o sistema de bolsas CNPQ pelo financiamento da minha pesquisa. Agradeço também a minha família, em especial aos meus pais Lucia e Reginaldo e ao meu irmão Lucas por todo suporte, cuidado e carinho durante toda a minha educação e graduação, sem vocês não conseguiria chegar até aqui, ao meu namorado José Severino Filho por todo amor, apoio e compreensão nesta fase. Por fim, agradeço a todos os meus amigos e colegas de profissão por me auxiliarem nesta etapa compartilhando momentos e experiências, em especial a minha grande amiga Nicole por todo apoio e lealdade neste processo.

RESUMO

As dislipidemias em cães consistem no aumento do colesterol e triglicérides e podem ser causadas de forma primária ou secundária. A forma primária é infrequente, geralmente associada a raças específicas como o Schnauzer Miniatura. A forma secundária é mais frequente, estando associada a outras comorbidades como doenças endócrinas, obesidade, pancreatite, colestase, entre outras. Dentre as comorbidades endócrinas podemos citar o diabetes mellitus, Hipercortisolismo, hipotireoidismo e obesidade como causadoras de hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia secundárias em cães. Levando isso em consideração, objetiva-se, por meio da elucidação dos mecanismos fisiológicos que envolvem o metabolismo dos lipídios, compreender os mecanismos fisiopatológicos causadores das dislipidemias em pacientes portadores de distúrbios endócrinos e metabólicos.

Palavras-chave: Colesterol, Endocrinopatias, Hiperlipidemia; Metabolismo, Triglicérides.

ABSTRACT

Dyslipidemia in dogs consists of an increase in cholesterol and triglycerides and can be caused primary or secondary. The primary form is infrequent, generally associated with specific breeds such as the Miniature Schnauzer. The secondary form is more common and is associated with other comorbidities such as endocrine diseases, obesity, pancreatitis, cholestasis, among others. Among the endocrine comorbidities we can mention diabetes mellitus, hypercortisolism, hypothyroidism and obesity as causes of secondary hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia in dogs. Taking this into consideration, the objective is, through the elucidation of the physiological mechanisms that involve lipid metabolism, to understand the pathophysiological mechanisms that cause dyslipidemia in patients with endocrine and metabolic disorders.

Keywords: Cholesterol, Endocrinopathies, Hyperlipidemia; Metabolism, Triglycerides.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HMGCoA reductase – Enzima 3-hidroxi-3methyl-glutaril-CoA reductase

HL – Enzima lipase hepática

LCAT – Enzima lecitina colesterol acil transferase

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LPL – Enzima lipase lipoproteica

SREBP – Proteína de ligação ao element de resposta ao sterol

T3 – Tiroxina

T4 – Triiodotironina

TSH – Hormônio tireoestimulante

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
----------------------------	----------

2.OBJETIVO.....	8
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3.1. Triglicerídeos.....	9
3.2. Colesterol.....	9
3.3. Quilomícrons.....	10
3.4. Apolipoproteínas.....	10
3.5. Metabolismo lipídico.....	11
3.5.1. Via exógena.....	11
3.5.2. Via endógena.....	12
3.6. Diabetes mellitus.....	15
3.7. Hipercortisolismo.....	15
3.8. Hipotireoidismo.....	16
3.9. Obesidade.....	17
4. CONCLUSÃO.....	18
REFERÊNCIAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

A hiperlipidemia consiste no aumento dos níveis de colesterol, de triglicerídeos ou de ambos no sangue. Pode ser causada de forma primária ou secundária por outras

comorbidades como doenças endócrinas e metabólicas, ou pelo uso de alguns medicamentos (Xenoulis *et al*,2008).

A hipertrigliceridemia é um fator predisponente ao desenvolvimento de pancreatite em cães. Além deste, o acúmulo de lipoproteínas pode causar diversas manifestações oculares como opacidade de córnea e também pode acarretar doenças cardíacas e aterosclerose, tornando de suma importância o controle dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos (Mahley *et al*, 1974; Crispin, 1993; Boynosky *et al*, 2014; Tropf *et al*, 2017; Xenoulis *et al*, 2010).

Os grupos lipídicos mais importantes clinicamente são os esteróis (colesterol) e acilgliceróis (triglicerídeos). O colesterol é o principal esterol animal, e pode ser adquirido através da ingestão alimentar ou sintetizado pelo fígado e outros tecidos. O colesterol desempenha importantes papéis para a síntese de hormônios esteroides, como componente de membranas celulares e participa do metabolismo dos ácidos biliares. Os triglicerídeos são uma eficiente reserva energética e podem ser obtidos através da alimentação ou sintetizado no fígado (Ginsberg, 1998).

Para serem transportados no plasma, os lipídeos precisam estar associados a complexos moleculares de lipídeos como triglicerídeos e colesterol, rodeados por fosfolipídios, colesterol livre e apolipoproteínas que possuem a função de transporte de lipídeos exógenos e endógenos para locais de utilização e armazenamento. As lipoproteínas são subdivididas em três tipos, os quais são diferenciadas pela sua estrutura, proporção lipídica e proteica e suas propriedades metabólicas em: lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL), sendo a LDL a lipoproteína que oferece maiores riscos à saúde (Griffin, 2009).

Em cães a hiperlipidemia ocorre mais frequentemente de forma secundária, geralmente associada a doenças endócrinas como o diabetes mellitus, hipercortisolismo, hipotireoidismo e menos frequente, a obesidade em cães (Wilson *et al*, 1986; Dixon *et al*, 1999; Bailhache *et al*, 2003; Johnson, 2005; Wong *et al*, 2017).

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi compreender o metabolismo lipídicos bem como os mecanismos fisiopatológicos das dislipidemias em cães com endocrinopatias e obesidade.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Triglicerídeos

Os triglicerídeos são formados pela ligação entre uma molécula de glicerol e 3 moléculas de ácidos graxos. São importantes substratos energéticos, que em excesso, são armazenados no tecido adiposo. A síntese de triglicerídeos associados a lipoproteína ocorre no intestino delgado e nos hepatócitos, onde é direcionado para o plasma sanguíneo para seu transporte. No plasma essas moléculas são hidrolisadas pelas enzimas lipase lipoproteica (LPL) e lipase hepática (HL), causando a separação do glicerol e dos ácidos graxos, que são absorvidos no fígado, músculos e tecido adiposo para serem utilizados como fonte energética ou serem armazenados (Ginsberg, 1998).

3.2. De maneira mais específica, a LPL é uma enzima localizada na superfície de células endoteliais dos vasos sanguíneos que, em conjunto da apolipoproteína C-II (cofator), é a responsável pela hidrólise dos triglicerídeos associado ao VLDL em ácidos graxos, glicerol e mono e diglicerídeos (Wang e Hartsuck, 1992; Bauer, 2004). Já a HL, localiza-se nas células endoteliais dos capilares sinusoides presentes no fígado e em vários outros tecidos como a glândula adrenal e os ovários. Ela é responsável por hidrolisar fosfolipídeos e triglicerídeos, aumentando a captação de quilomícrons pelo fígado e desempenhando um papel importante nas etapas finais da conversão de VLDL em LDL (Connelly, 1999). **Colesterol**

O colesterol atua como componente das membranas celulares, como precursor dos hormônios esteroides e dos ácidos biliares. É transportado por meio das moléculas de HDL e LDL, podendo também ser transportado por frações remanescentes de VLDL, após ação da lipase hepática (Ginsberg, 1998).

É sintetizado em vários tecidos e possui uma enzima responsável por limitar sua síntese, a qual é denominada 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA (HMGCoA) redutase. A enzima HMGCoA redutase possui regulação pela proteína de ligação ao elemento de resposta ao esterol (SREBP) em nível de transcrição. Essa proteína é responsável pela regulação de genes responsáveis pela absorção e biossíntese do colesterol (Goldstein *et al*, 1997).

O colesterol é transportado como éster de colesterol no interior das lipoproteínas HDL e LDL, e uma pequena fração é transportada livremente na superfície das lipoproteínas. Este colesterol livre pode sofrer ação da enzima lecitina colesterol acil transferase (LCAT) presente no plasma, que causa sua esterificação e permite que o colesterol se mova da superfície em sua fração livre e entre o núcleo da lipoproteína HDL, deixando a parte externa livre para a adição

de outro colesterol livre presente dos tecidos periféricos, tornando a lipoproteína menos densa e regulando os níveis de HDL (Bauer, 2004).

Em humanos, a proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) transporta ésteres de colesterol e triglicérides das lipoproteínas HDL e VLDL para LDL, elevando os níveis dessas lipoproteínas ricas em ésteres de colesterol na circulação e aumentando o risco de doenças vasculares como aterosclerose (Lamarche *et al*, 1999). Os cães possuem baixa atividade de CETP, diferente dos humanos, tendo um nível mais alto de HDL e consequentemente menor risco aterosclerótico, sendo considerados como uma espécie HDL (Tsutsumi, Hagi, Inoue, 2001).

3.3. Quilomícrons

Os quilomícrons são lipoproteínas que realizam o transporte de lipídios absorvidos através da dieta no trato gastrointestinal. São formados nos enterócitos e constituem principalmente triglicérides e colesterol livre esterificado. Após sua formação nos enterócitos, circulam pelos vasos linfáticos e posteriormente para a circulação sanguínea (Bauer, 1996; Bauer 2004).

3.4. Apolipoproteínas

As apolipoproteínas regulam as funções metabólicas das lipoproteínas como transporte, manutenção estrutural e ativação de enzimas do metabolismo lipídico. Existem vários tipos de apolipoproteínas, cada uma com uma funcionalidade (Bauer, 2004).

A apolipoproteína E é sintetizada no fígado, constituinte dos quilomícrons, VLDL e HDL e são responsáveis por fornecer o colesterol a células com receptores específicos, como os hepatócitos, por formar partículas grandes de colesterol ligados ao HDL estabilizando sua superfície e por permitir o processamento lipolítico (Mahley *et al*, 1984).

A apolipoproteína B é primária e está presente em quilomícrons, VLDL e LDL. Existe em duas formas principais, B-100 que é um constituinte obrigatório das lipoproteínas VLDL e LDL, sintetizada no fígado e B-48 que é constituinte dos quilomícrons e sintetizada no intestino. A B-100 participa do catabolismo de LDL e a B-48 participa da montagem e secreção dos quilomícrons (Mahley *et al*, 1984).

A apolipoproteína A-I é constituinte principalmente do HDL, é sintetizada no fígado e no intestino e atua como cofator e ativador da enzima lecitina colesterol acil transferase (LCAT), responsável pelo transporte reverso do colesterol, além disso, desempenha um papel importante na manutenção da integridade do HDL (Mahley *et al*, 1984; Gotto *et al*, 1986).

A apolipoproteína A-II é um dos componentes mais abundantes do HDL, é sintetizada no fígado e seu papel exato no metabolismo dos lipídios ainda não foi bem elucidado (Gotto *et al*, 1986).

A apolipoproteína A-IV é um componente do HDL e dos quilomícrons mas em sua maior parte, circula livremente, é sintetizada pelo fígado e pelo intestino e pode ser ativadora da enzima LCAT (Mahley *et al*, 1984).

As apolipoproteínas C são divididas em C-I, C-II e C-III e estão presentes no VLDL, HDL e quilomícrons. A C-I ativa LCAT e participa da esterificação do colesterol e ligação dos quilomícrons e VLDL ao LDL. Ela também é capaz de bloquear a captação de LDL pelo fígado. A C-II atua como cofator na ativação de LPL e a C-III atua como inibidora desta enzima mas como ativadora da LCAT (Mahley *et al*, 1984; Gotto *et al*, 1986).

3.5. Metabolismo lipídico

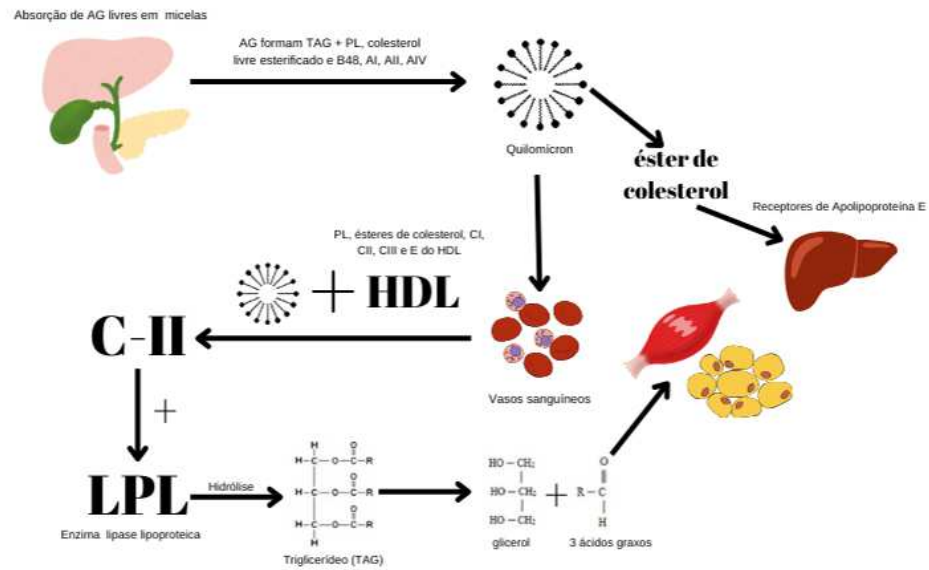
2.5.1. Via exógena

O metabolismo lipídico ocorre por duas vias, a via endógena e a via exógena (Figura 1). A via exógena é a etapa inicial, quando ocorre a absorção desses nutrientes a partir do alimento. Essa absorção ocorre no duodeno através de processos de emulsificação pela bile e hidrólise pelas lipases pancreáticas formando ácidos graxos livres que são absorvidos pela mucosa intestinal na forma de micelas. Na mucosa intestinal esses ácidos graxos se unem a monoglicerídeos e formam triglicerídeos que se unem com fosfolipídeos, colesterol livre esterificado, apolipoproteínas B48, AI, AII e AIV e formam um quilomícron (Bauer, 1996; Ginsberg 1998).

Na circulação sanguínea, estes quilomícrons se unem a fosfolipídeos, ésteres de colesterol e apolipoproteínas CI, CII, CIII e E presentes no HDL circulante. A apolipoproteína C-II fica exposta em sua superfície e é responsável por ativar a enzima LPL que realiza a hidrólise dos triglicerídeos em glicerol e ácidos graxos. Esses ácidos graxos têm como objetivo as células musculares para servir como substrato energético ou às células gordurosas para servirem como reserva após sua reesterificação em triglicerídeos (Ginsberg 1998).

O colesterol livre esterificado presente nos quilomícrons são reconhecidos por receptores hepáticos através da apolipoproteína E. Após esse reconhecimento os hepatócitos os removem da circulação (Bauer, 1996).

Figura 1- Esquema da via exógena do metabolismo de lipídeos



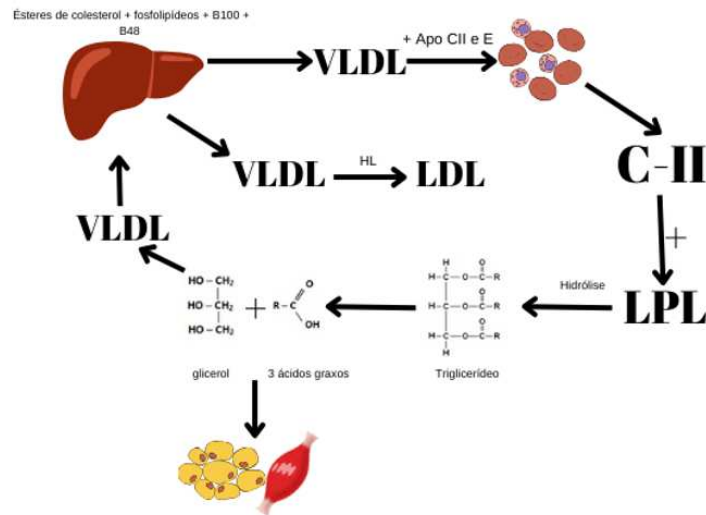
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

2.5.2. Via endógena

Triglicerídeos, ésteres de colesterol e colesterol produzidos pelo fígado são combinados a fosfolípidos e apolipoproteínas B100 e B48, formando a lipoproteína VLDL para serem transportados na corrente sanguínea (Figura 2), onde são incorporadas às apolipoproteínas C e E presentes no HDL (Bauer 1996; Bauer 2004).

A apolipoproteína CII do VLDL realiza a ativação da enzima LPL presente nos capilares sanguíneos. Esta enzima realiza a hidrólise dos triglicerídeos incorporados a essa lipoproteína formando uma molécula de glicerol e três moléculas de ácidos graxos livres, que vão para os tecidos servir como reserva energética ou armazenamento na forma de gordura. Após a hidrólise dos triglicerídeos o VLDL é captado pelo fígado, onde sofre ação da enzima HL para formar a lipoproteína LDL. O colesterol, fosfolípidos e apolipoproteínas do VLDL são transferidos para o HDL (Ginsberg, 1998).

Figura 2- Esquema do metabolismo endógeno do VLDL



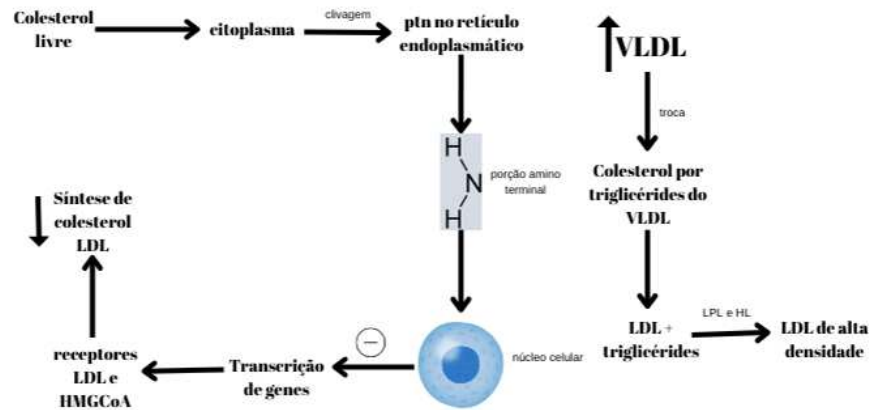
Fonte: Elaborado pelo autor, 2024

O catabolismo do LDL (Figura 3) é determinado pela disponibilidade de seus receptores, que estão presentes em vários tecidos. O LDL contendo apolipoproteínas B100 e E interagem com estes receptores e são internalizadas na célula, onde são direcionadas aos lisossomos que degradam as apolipoproteínas em aminoácidos e convertem o éster de colesterol em colesterol livre através de uma enzima lipase ácida (Ginsberg, 1998; Goldstein, 1984).

O colesterol livre é direcionado ao citoplasma e interage com uma proteína presente na membrana do retículo endoplasmático (SREBP), clivando esta proteína, que após clivagem libera uma porção amino terminal capaz de adentrar o núcleo celular e inibir a transcrição de genes para receptores de LDL e da enzima HMGCoA redutase que limita a síntese de colesterol (Goldstein *et al*, 1997).

Quantidades séricas elevadas de VLDL impulsionam a troca do éster de colesterol do LDL por triglicerídeos do VLDL formando LDL rico em triglicerídeos, o qual interage com as enzimas LPL e HL formando um LDL de maior densidade que não tem boa interação com os receptores específicos de LDL e, portanto, não sendo bem eliminado (Ginsberg, 1998).

Figura 3- Esquema do metabolismo endógeno do LDL

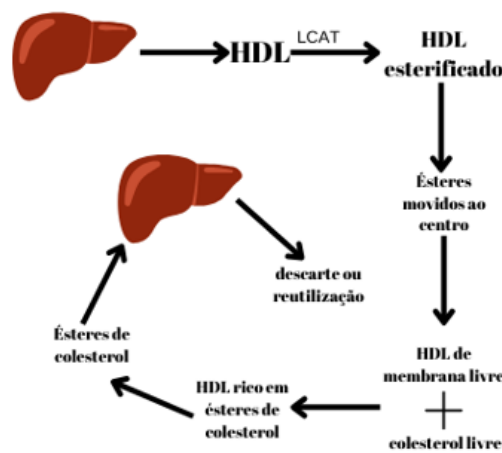


Fonte: Elaborado pelo autor, 2024

O HDL (Figura 4) sintetizado no fígado é um importante doador e receptor de apolipoproteínas e lipídios circulantes. Além disso, desempenha a função de captar colesterol dos tecidos periféricos. O HDL é esterificado pela enzima LCAT e os ésteres de colesterol são movidos para o centro do HDL, permitindo que mais colesterol livre seja incorporado à sua superfície formando um HDL maior e rico em ésteres de colesterol (Watson *et al*, 1993; Fielding *et al*, 1995).

Os ésteres de colesterol do HDL são direcionados ao fígado onde serão descartados ou reutilizados, reduzindo assim a probabilidade de doenças ateroscleróticas em cães sem comorbidades (Watson *et al*, 1993; Johnson, 2005).

Figura 4- Esquema do metabolismo endógeno do HDL



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024

3.6. Diabetes mellitus

O diabetes mellitus consiste em uma doença causadora de hiperglicemia devido a secreção ou ação anormal de insulina. É classificado, basicamente, em 2 tipos, o tipo 1 e o tipo 2. O tipo 1, principal tipo de DM da espécie canina, ocorre quando há destruição parcial ou total das células β pancreáticas, gerando uma deficiência absoluta ou parcial da produção do hormônio insulina, enquanto o tipo 2 consiste em uma síndrome causada por resistência à insulina, sendo visto principalmente na espécie felina (Gilor *et al*, 2016).

O diabetes mal controlado causa desordens no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas como glicosilação anormal das apolipoproteínas e distúrbios na degradação das lipoproteínas, aumentando os níveis de LDL e VLDL e reduzindo os níveis de HDL (Wilson *et al*, 1986).

Cães diabéticos apresentam um padrão de hiperlipidemia com aumento de colesterol e triglicerídeos, sendo o colesterol associado a LDL predominante. A hipertrigliceridemia e a hipercolesterolemia podem reduzir com o tratamento da doença (Rogers *et al*, 1975).

A insulina desempenha um papel importante na atividade da enzima LPL. A redução ou ausência da insulina impede a remoção dos triglicerídeos associados ao VLDL e dos quilomícrons, permitindo sua permanência no plasma. Além disso, essa redução insulínica causa aumento da atividade da enzima HL que é responsável pela hidrólise dos triglicerídeos associados ao HDL e aumento da captação do colesterol associado ao HDL, reduzindo as quantidades de colesterol HDL nestes animais (Bailhache *et al*, 2003).

Ademais, a insulina é capaz de modular a atividade dos receptores de LDL, reduzindo sua expressão. A redução ou ausência de insulina pode resultar na repressão da transcrição destes receptores, gerando outra via para o aumento do colesterol associado ao LDL em cães com diabetes mellitus (Ramakrishnan *et al*, 2012).

3.7. Hiper cortisolismo

O hiper cortisolismo é uma doença endócrina muito comum em cães, a qual consiste no aumento da secreção de hormônios glicocorticoides pelo córtex das glândulas adrenais e causa uma série de anormalidades sistêmicas (Behrend *et al*, 2001). O excesso de glicocorticoides compromete o metabolismo da glicose gerando o aumento da glicogênese e secreção prejudicada da insulina e/ou resistência insulínica (Pivonello *et al*, 2010).

Cães com hipercortisolismo comumente apresentam hiperlipidemia, com aumentos acentuados de triglicerídeos associados ao VLDL e colesterol LDL, também apresentam redução do colesterol HDL (Johnson, 2005; Wong *et al*, 2017).

A resistência pode reduzir a atividade da enzima LPL que realiza hidrólise de triglicerídeos e VLDL e aumentar a atividade da enzima HL que reduz os níveis de colesterol e HDL. Além disso, a ausência ou resistência a insulina pode reduzir a expressão dos receptores de LDL, aumentando seus níveis séricos (Bailhache *et al*, 2003; Ramakrishnan *et al*, 2012).

3.8. Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é um distúrbio endócrino que consiste na redução da produção hormonal de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) pela glândula tireoide e pode ser classificado em primário com degeneração da tireoide, secundário com ausência da secreção do hormônio TSH pela hipófise e terciário com alterações em hipotálamo que são menos frequentes. Os hormônios da tireoide são importantes para o controle do metabolismo (Graham *et al*, 2007).

O principal tipo de hipotireoidismo que ocorre nos cães é o hipotireoidismo primário, relacionado a atrofia ou tireoidite linfocítica que tornam a glândula insuficiente. Esta insuficiência da produção de T3 e T4 eleva os níveis de TSH devido a perda do feedback negativo que ocorre com níveis elevados de T4. Os níveis reduzidos de T3 e T4 não permitem que ocorra o feedback negativo, gerando níveis elevados de secreção de TSH (Graham *et al*, 2001; Graham *et al*, 2007; Mooney, 2011).

O aumento de colesterol e triglicerídeos pode estar presente em cães com hipotireoidismo (Dixon *et al*, 1999). Níveis séricos elevados de TSH aumentam a expressão da HMG-CoA redutase, que a principal enzima responsável pela síntese do colesterol e transporta colesterol do fígado ao plasma. Dessa maneira, pacientes com hipotireoidismo primário apresentam hipercolesterolemia (Tian *et al*, 2010).

O aumento do LDL em cães com hipotireoidismo ocorre devido uma redução na produção e atividade dos receptores responsáveis pelo seu catabolismo, mantendo o LDL sérico em níveis elevados nestes pacientes (Thompson *et al*, 1981).

Além disso, o hipotireoidismo causa algumas alterações metabólicas como redução da demanda energética celular, que gera um ganho de peso e resistência à insulina. Esta resistência à insulina, como já explicitado anteriormente, gera a redução da enzima LPL responsável pelo

catabolismo dos triglicerídeos associados ao VLDL, gerando hipertrigliceridemia nestes pacientes (Bailhache *et al*, 2003; Tvarijonaviciute *et al*, 2013)

3.9.Obesidade

A obesidade é um dos distúrbios nutricionais mais comuns em cães. Sua causa pode estar associada a diversos fatores como falta de exercícios físicos e sedentarismo, alimentação excessiva ou desequilibrada, genética, predisposição racial, castração, uso de fármacos que aumentam o apetite (p.ex., glicocorticoides) e anormalidades endócrinas (Jeusette *et al*, 2005).

A leptina, proteína com síntese e secreção em tecido adiposo que tem como função agir como neurotransmissor no centro da fome e da saciedade, tem suas concentrações plasmáticas bastante elevadas em cães obesos (Ishioka *et al*, 2001). As concentrações de insulina em cães obesos são mais elevadas que em cães magros, indicando uma resistência insulínica causada pela obesidade (Jeusette *et al*, 2005).

A leptina gera o aumento da secreção de insulina em cães obesos, contribuindo para a resistência insulínica (Verkest *et al*, 2011). A obesidade também causa resistência a leptina, que possui causas multifatoriais, apesar deste hormônio ser encontrado em concentrações elevadas em cães obesos, sua ação não ocorre perfeitamente em seus tecidos alvos, reduzindo a saciedade (Zoran, 2010).

A baixa sensibilidade a insulina pode gerar anormalidades no metabolismo e nas concentrações séricas das lipoproteínas. Cães obesos que apresentam redução na sensibilidade a insulina podem apresentar aumento de triglicerídeos associados as lipoproteínas VLDL e HDL e de ácidos graxos não esterificados plasmáticos, uma redução do HDL associado ao colesterol e um aumento do VLDL associado ao colesterol (Bailhache *et al*, 2003).

O aumento de triglicerídeos associado a VLDL é relacionado com a redução da atividade da enzima LPL responsável por hidrolisar os triglicerídeos do VLDL e incorporá-los ao LDL. A redução da atividade desta enzima também causa a redução do HDL associado ao colesterol, pois esta enzima promove a incorporação de mais ácidos graxos advindos da hidrólise dos triglicerídeos em sua superfície (Wang e Hartsuck, 1992; Bailhache *et al*, 2003; Bauer, 2004).

Em cães obesos com baixa sensibilidade a insulina, a HL também tem maior atividade. Esta enzima é responsável por estimular a hidrólise dos triglicerídeos associados ao HDL e aumentar a captação do colesterol associado ao HDL, por isso as quantidades de HDL associada ao colesterol se tornam reduzidas nestes animais (Connelly, 1999; Bailhache *et al*, 2003). Os

níveis de colesterol LDL também se encontram elevados em animais obesos devido a resistência insulínica. Essa resistência é capaz de reduzir a expressão de receptores LDL, impedindo seu catabolismo e mantendo quantidades séricas desta lipoproteína elevadas (Ramakrishnan *et al*, 2012).

4. CONCLUSÃO

O conhecimento do metabolismo dos lipídios é muito importante para compreender as alterações que podem levar às hiperlipidemias, que nos cães são mais comuns de forma secundária associada a doenças metabólicas. Algumas enzimas como a lipase lipoproteica e a lipase hepática demonstram papéis fundamentais no metabolismo destes compostos e na fisiopatogenia da hiperlipidemia na diabetes mellitus, no hipercortisolismo, no hipotireoidismo e na obesidade.

Considerando que a resistência insulínica desempenha um papel importante na ocorrência de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia em cães com doenças endócrinas e obesidade. Apesar de serem espécies consideradas HDL, as doenças endócrinas são capazes de reduzir o catabolismo do LDL, aumentando seus níveis séricos e reduzindo assim os níveis de HDL.

REFERÊNCIAS

- BAILHACHE E, NGUYEN P, KREMPF M, SILIART B, MAGOT T, OUGUERRAM K. Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. **Metabolism**. v. 52, n. 5, p. 559-564, 2003.
- BAUER JE. Comparative lipid and lipoprotein metabolism. **Veterinary clinical pathology**. v. 25, n. 2, p. 49-56, 1996.
- BAUER JE. Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 224, n. 5, p. 668-675, 2004.
- BEHREND EN, KEMPPAINEN RJ. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 31, n. 5, p. 985-1003, 2001.

BOYNOSKY N, STOKKING L. Atherosclerosis associated with vasculopathic lesions in a golden retriever with hypercholesterolemia. **Canadian Veterinary Journal**. v. 55, p. 484-488, 2014.

CHEUNG MC, WOLFBAUER G, ALBERS JJ. Plasma phospholipid mass transfer rate: relationship to plasma phospholipid and cholesteryl ester transfer activities and lipid parameters. **Biochimica et biophysica acta (BBA) – Lipids and lipid metabolism**. v. 1303, n. 2, p. 103-110, 1996.

CONNELLY PW. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. **Clinica Chimica Acta**. v. 286, n. 1, p. 243-255, 1999.

CRISPIN. Ocular manifestations of hyperlipoproteinaemia. **Journal of small animal practice**. v. 34, 1993.

DIXON M, MOONEY CT, PHIL M, REID SWJ. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. **Veterinary Record**. v. 145, n. 17, p. 481-487, 1999.

FIELDING CJ, FIELDING PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. **Journal of lipid research**. v. 36, n.2, p. 211-228, 1995.

GILOR C, NIESSEN SJM, FURROW E, DIBARTOLA SP. What's in a name? Classification of Diabetes mellitus in Veterinary Medicine and why it matters. **Journal of Veterinary internal medicine**. v. 30, n. 4, p. 927-940, 2016.

GINSBERG H. Lipoprotein physiology. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**. v. 27, n.3, p. 503-519, 1998.

GOLDSTEIN JL, BROWN MS. The SREBP Pathway: Regulation of Cholesterol Metabolism by Proteolysis of a membrane-bound transcription factor. **Cell press**. v. 89, n. 3, p. 331-340, 1997.

GOTTO AM, POWNALL HJ, HAVEL RJ. Introduction to the plasma lipoproteins. **Methods in Enzymology**. v. 128, p. 3-41, 1986.

GRAHAM PA, NACHREINER RF, REFSAL KR, PROVENCHER-BOLLIGER AL. Lymphocytic thyroiditis. **The veterinary clinics of North America: Small animal practice**. v. 31, n. 5, p. 915-933, 2001.

GRAHAM PA, REFSAL KR, NACHREINER RF. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. **Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice.** v. 37, n.4, p. 617-631, 2007.

GRIFFIN BA. Lipid metabolismo. **Surgery Oxford.** v. 27, n. 1, p. 1-5, 2009.

ISHIOKA K, SOLIMAN M, SAGAWA M, NAKADOMO F, SHIBATA H, HONJOH T, HASHIMOTO A, KITAMURA H, KIMURA K, SAITO M. Experimental and clinical studies on plasma leptin in obese dogs. **Journal veterinary medicine science** v. 64, n. 4, p. 349-356, 2002.

JEUSETTE IC, LHOEST ET, ISTASSE LP, DIEZ MO. Influence of obesity on plasma lipid na lipoprotein concentrations in dogs. **American journal of Veterinary research.** v. 66, n.1, p. 81-86, 2005.

JOHNSON MC. Hyperlipidemia disorders in dogs. **Compendium on Continuing education for the practicing Veterinarian.** v. 27, n. 5, p. 361-370, 2005.

LAMARCHE B, UFFELMAN KD, CARPINTEIRO UM. O enriquecimento de triglicérides do HDL aumenta a depuração metabólica in vivo do HDL apo AI em homens saudáveis. **Journal Clin Invest.** v. 103, n. 8, 1999.

MAHLEY R, WEISGRABER K. Canine lipoproteins and atherosclerosis: I. Isolation and characterization of plasma lipoproteins from control dogs. **Journal of the American Heart Association.** v. 35, n. 5, 1974.

MAHLEY RW, INNERARITY TL, RALL JR SC, WEISGRABER KH. Plasma lipoproteins : apolipoprotein structure and function. **Journal of lipid research.** v. 25, n. 12, p. 1277-1294, 1984.

MOONEY CT. Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis. **New Zealand veterinary journal.** v. 59, n. 3, p. 105-114, 2011.

PIVONELLO R, LEO MD, VITALE P, COZZOLINO A, SIMEOLI C, MARTINO CM, LOMBARDI G, COLAO A. Pathophysiology of Diabetes Mellitus in Cushing's Syndrome. **Neuroendocrinology.** v. 92, n. 1, p. 77-81, 2010.

- RAMAKRISHNAN G, ARJUMAN A, SUNEJA S, DAS C, CHANDRA NC. The association between insulin and low-density lipoprotein receptors. **Diabetes and vascular disease research.** v. 9, n. 3, p. 196-204, 2012.
- ROGERS WA, DONOVAN EF, KOCIBA GJ. Lipids and lipoproteins in normal dogs and in dogs with secondary hyperlipoproteinemia. **Journal of the American Veterinary Medical association.** v. 166, n. 11, p. 1092-1100, 1975.
- THOMPSON G, SOUTAR AK, SPENGLER FA, JADHAV A, GAVIGAN SJP, MYANT NB. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. **Medical sciences.** v. 78, n. 4, p. 2591-2595, 1981.
- TIAN L, SONG Y, XING M, ZHANG W, NING G, LI X, YU C, QIN C, LIU J, TIAN X, SUN X, FU R, ZHANG L, ZHANG X, LU Y, ZOU J, WANG L, GUAN Q, GAO L, ZHAO J. A novel role for thyroid-stimulating hormone: Up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase expression. Through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. **Hepatology.** v. 52, n. 4, p. 1401-1409, 2010.
- TROPF M, NELSON O, LEE P, WENG H. Cardiac and metabolic variables in obese dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v. 31, 2017.
- TSUTSUMI K, HAGI A, INOUE Y. The Relationship between Plasma High Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Cholesteryl Ester Transfer Protein Activity in Six Species of Healthy Experimental Animals. **Biol Pharm Bull.** v. 24, n. 5, p. 579-581, 2001.
- TVARIJONAVICIUTE A, JAILLARDON L, SILIART B, CERÓN JJ. Effects of thyroxin therapy on different analytes related to obesity and inflammation in dogs with hypothyroidism. **The Veterinary journal.** v. 196, n. 1, p. 71-75, 2013.
- VERKEST KR, FLEEMAN LM, MORTON JM, ISHIOKA K, RANDA JS. Compensation for obesity-induced insulin resistance in dogs: assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. **Domestic animal endocrinology.** v. 41, n. 1, p. 24-34, 2011.
- WANG C, HARTSUCK J, MCCONATHY VJ. Structure and functional properties of lipoprotein lipase. **Biochimica et biophysica acta (BBA) – Lipids and lipid metabolism.** v. 1123, n. 1, p. 1-17, 1992.

WATSON TDG, BARRIE J. Lipoprotein metabolism and hyperlipidaemia in the dog and cat: A review. **Journal of small animal practice.** v. 34, n. 10, p. 479-487, 1993.

WILSON DE, CHAN SE, ELSTAD NL, PERIC-GOLIA L, HEJAZI J, ALBU DS, CUTFIELD R. Apolipoprotein E – Containing lipoproteins and lipoprotein remnants in experimental canine diabetes. **American diabetes association.** v. 35, n. 8, p. 933-942, 1986.

WONG CJ, MICHAEL K, BEHLING-KELLY EL. Development of a plasminogen activator inhibitor (PAI-1) assay and comparison of plasma PAI-1 activity in hyperlipidemic/dyslipidemic dogs with either hyperadrenocorticism or diabetes mellitus, and healthy dogs. **Research in Veterinary Science.** v. 111, p. 1-8, 2017.

XENOULIS P, STEINER J. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **The veterinary journal.** v. 183, n. 1, p. 12-21, 2010.

XENOULIS P, SUCHODOLSKI J, LEVINSKI M, STEINER J. Investigation of Hypertriglyceridemia in Healthy Miniature Schnauzers. **Journal of veterinary internal medicine.** v. 21, n. 6, p. 1224-1230, 2008.

ZORAN DL. Obesity in dogs and cats: A metabolic and endocrine disorder. **Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice.** v. 40, n. 2, p. 221-239, 2010.