

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ZOOTECNIA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS

CAMILLA DE SOUZA

**Avaliação do metaboloma sérico de cães com azotemia renal**

---

Pirassununga

2023

## RESUMO

DE SOUZA, C. **Avaliação do metaboloma sérico de cães com azotemia renal**. 2023. 56 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2023.

A azotemia é uma alteração frequentemente encontrada em cães com lesão renal, e sua severidade aumenta o risco de morte em pacientes com doença renal crônica (DRC). As técnicas disponíveis atualmente para a identificação e acompanhamento da função renal não são sensíveis e específicas o suficiente. A concentração sérica de creatinina é muito utilizada para o acompanhamento da função glomerular em cães, entretanto, os níveis deste biomarcador podem ser influenciados, por exemplo, pela dieta do animal. Esse estudo teve como objetivo avaliar o perfil metabólico sérico de cães com azotemia renal e de cães clinicamente saudáveis, além de mostrar uma visão geral dos metabólitos identificados em cães com diferentes doenças, especialmente na azotemia renal. O primeiro capítulo compreende uma revisão de literatura sobre os metabólitos frequentemente encontrados em algumas afecções, sendo que o foco foi em cães com DRC e azotemia. Nesse sentido, pesquisas realizadas em cães com doença renal e azotemia revelaram um perfil metabólico distinto nesses animais, por exemplo, com aumento sérico do citrato e fenilalanina, além da ureia e creatinina, e redução da glutamina e de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR). Comparativamente, cães com *shunts* portossistêmicos congênitos apresentaram níveis mais elevados de fenilalanina e tirosina, bem como concentrações reduzidas de AACR e ácidos graxos modificados em comparação com cães saudáveis. Ainda na revisão de literatura, foi descrito que cães com doença mixomatosa da válvula mitral podem apresentar redução nos níveis de citrulina e arginina (precursores da síntese de óxido nítrico), bem como nos níveis de citrato de sódio, e cães diabéticos podem apresentar níveis aumentados de valina, leucina e isoleucina, enquanto o ácido N-acetil-L-aspartico e o sulfato de indoxil foram reduzidos. No segundo capítulo, o objetivo foi avaliar os metabólitos séricos presentes em cães com azotemia renal. Para isso, amostras de soro de 11 cães com diagnóstico presuntivo de DRC (grupo doente) e 13 cães saudáveis (grupo controle) foram analisadas por meio da Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  para obtenção do perfil de metabólitos. Análise de componentes principais e análise discriminante de mínimos quadrados parciais foram realizadas para avaliar diferenças nos perfis metabólicos entre os grupos. Após a inclusão de dados clínicos no modelo, como os resultados da concentração sérica de ureia e

creatinina e relação proteína-creatinina urinária de todos os cães, observou-se um perfil metabólico distinto no grupo doente, caracterizado pela maior concentração sérica de citrato, carnitina, etanol e malonato. Este perfil metabólico foi condizente com a redução da taxa de filtração glomerular nos pacientes com azotemia renal. A análise da metabolômica sérica em animais tem demonstrado resultados promissores para auxiliar na detecção das alterações metabólicas relacionadas a progressão da doença renal. A observação do perfil metabólico obtidos na revisão de literatura em diversas doenças e os resultados deste estudo de cães com azotemia renal sugerem uma contribuição da metabolômica na avaliação de pacientes em diversas condições, principalmente nas doenças renais, que não são possíveis de se diagnosticar por meio de somente um exame laboratorial.

Palavras-chave: carnitina, citrato, doença renal, pequenos animais, perfil metabólico.

## ABSTRACT

DE SOUZA, C. **Evaluation of the serum metabolome of dogs with renal azotemia.** 2023. 56 f. PhD. Thesis – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2023.

Azotemia is a change frequently found in dogs with kidney damage, and its severity increases the risk of death in patients with chronic kidney disease (CKD). The techniques currently available for identifying and monitoring kidney function are not sensitive and specific enough. Serum creatinine concentration is widely used to monitor glomerular function in dogs, however, the levels of this biomarker can be influenced, for example, by the animal's diet. This study aimed to evaluate the serum metabolic profile of dogs with renal azotemia and clinically healthy dogs, in addition to showing an overview of the metabolites identified in dogs with different diseases, especially in renal azotemia. The first chapter comprises a literature review on the metabolites frequently found in some conditions, with the focus being on dogs with CKD and azotemia. In this sense, research carried out in dogs with kidney disease and azotemia revealed a distinct metabolic profile in these animals, for example, with an increase in serum citrate and phenylalanine, in addition to urea and creatinine and a reduction in glutamine and branched-chain amino acids (BCAA). Comparatively, dogs with congenital portosystemic shunts had higher levels of phenylalanine and tyrosine, as well as reduced concentrations of BCAA and modified fatty acids compared to healthy dogs. Still in the literature review, it was described that dogs with myxomatous disease of the mitral valve may present a reduction in the levels of citrulline and arginine (precursors of nitric oxide synthesis), as well as in the levels of sodium caprate, and diabetic dogs may present increased levels of valine, leucine and isoleucine, while N-acetyl-L-aspartic acid and indoxyl sulfate were reduced. In the second chapter, the objective was to evaluate the serum metabolites present in dogs with renal azotemia. For this, serum samples from 11 dogs with a presumptive diagnosis of CKD (sick group) and 13 healthy dogs (control group) were analyzed using  $^1\text{H}$  Nuclear Magnetic Resonance to obtain the metabolite profile. Principal component analysis and partial least squares discriminant analysis were performed to assess differences in metabolic profiles between groups. After including clinical data in the model, such as the results of serum urea and creatinine concentrations and urinary protein-creatinine ratio of all dogs, a distinct metabolic profile was observed in the sick group, characterized by a higher serum concentrations of citrate, carnitine, ethanol and malonate. This

metabolic profile was consistent with the reduction in the glomerular filtration rate in patients with renal azotemia. Serum metabolomic analysis in animals has demonstrated promising results to assist in the detection of metabolic changes related to the progression of kidney disease. The observation of the metabolic profile obtained in the literature review in several diseases and the results of this study of dogs with renal azotemia suggest a contribution of metabolomics in the evaluation of patients in different conditions, especially in kidney diseases that are not possible to diagnose through a single laboratory test.

**Key words:** carnitine, citrate, kidney disease, small animals, metabolic profile.

