

METABOLÔMICA SÉRICA REVELA ASSINATURAS DA INFLAMAÇÃO, DESREGULAÇÃO LIPÍDICA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM CÃES E GATOS OBESOS

NATÁLIA M. C DE OLIVEIRA, CAMILA I. HIRATOMI¹, GABRIELA P. T. MORENO¹, LAÍS O. C. LIMA¹, NATACHA TEIXEIRA¹, MARIA C. F. PAPPALARDO¹, LEONARDO A. PRÍNCIPE², PEDRO H. MARCHI², JÚLIO C. C. BALIEIRO², THIAGO H. A. VENDRAMINI²

¹Serviço de Nutrologia de Cães e Gatos, FMVZ/USP, São Paulo/SP; ²Centro de Pesquisa em Nutrologia de Cães e Gatos CEPEN Pet), FMVZ/USP, Pirassununga/SP

Contato: nataliamanuela@usp.br / Apresentador: NATÁLIA M. C DE OLIVEIRA

Resumo: A obesidade ainda apresenta um fenótipo metabólico pouco caracterizado. Neste contexto, o estudo objetivou caracterizar e diferenciar o perfil metabólico de cães e gatos obesos e saudáveis. Foram selecionados 20 cães e 20 gatos, divididos conforme o escore de condição corporal (ECC): obesos (OB; ECC = 8, 10 cães e 10 gatos) e controles (CO; ECC 4–5/9, 10 cães e 10 gatos), submetidos a padronização dietética. Após, coletou-se sangue para análise metabólica, com dados processados no MetaboAnalyst 6.0. Análises multivariadas mostraram maior distinção entre os grupos nos cães do que nos gatos, com separação mais evidente nas univariadas. Nos cães, xantina e citidina predominaram no grupo OB, enquanto 1,7-dimetilxantina e fosfato de creatina predominaram no CO. Nos gatos, O-acetilcarnitina e valina aumentaram no OB, em contraste com N,N-dimetilglicina e serina no CO. A via mais significativa nos cães foi o metabolismo da cafeína (P = 0,003), correspondente a 1,7-dimetilxantina, e nos gatos o metabolismo de um carbono por folato (P=0,036), principalmente à N,N-dimetilglicina. Esses resultados sugerem estímulo ao estresse oxidativo, alteração lipídica e resistência insulínica nos obesos, caracterizando biomarcadores associados às alterações da obesidade.

PalavrasChaves: excesso de peso; metabólitos; pequenos animais

SERUM METABOLOMICS REVEALS SIGNATURES OF INFLAMMATION, LIPID DYSREGULATION, AND INSULIN RESISTANCE IN OBESE DOGS AND CATS

Abstract: Obesity still presents a poorly characterized metabolic phenotype. In this context, the study aimed to characterize and differentiate the metabolomic profile of obese and healthy dogs and cats. Twenty dogs and 20 cats were selected, divided according to body condition score (BCS): obese (OB; BCS = 8, 10 dogs and 10 cats) and controls (CO; BCS 4–5/9, 10 dogs and 10 cats), subjected to dietary standardization. Afterwards, blood was collected for metabolomic analysis, with data processed using MetaboAnalyst 6.0. Multivariate analyses showed greater distinction between the groups in dogs than in cats, with a more evident separation in univariate analyses. In dogs, xanthine and cytidine predominated in the OB group, while 1,7-dimethylxanthine and creatine phosphate predominated in the CO group. In cats, O-acetylarnitine and valine increased in OB, in contrast to N,N-dimethylglycine and serine in CO. The most significant pathway in dogs was caffeine metabolism (P = 0.003), corresponding to 1,7-dimethylxanthine, and in cats, one-carbon folate metabolism (P = 0.036), mainly to N,N-dimethylglycine. These results suggest stimulation of oxidative stress, lipid alteration, and insulin resistance in obese individuals, characterizing biomarkers associated with obesity-related alterations.

Keywords: excess weight; metabolites; small animals

Introdução: Dentre as principais doenças nutricionais em cães e gatos, destaca-se a obesidade, caracterizada como uma doença multifatorial, complexa e responsável pela promoção de diversos distúrbios metabólicos em resposta ao acúmulo da adiposidade. Apesar de sua prevalência em contínuo crescimento, a obesidade de cães e gatos apresenta lacunas quanto à caracterização de seu fenótipo metabólico (Soder et al., 2019), para a qual o uso da metabolômica pode ser uma ferramenta essencial. Isso se deve ao fato dos metabólitos de moléculas pequenas (metaboloma) serem fortes candidatos para a compreensão da fisiopatogenia e até da prevenção desta doença, contribuindo assim, para um melhor entendimento do que significa ser obeso. Com isso, o objetivo deste estudo foi identificar e diferenciar biomarcadores de cães e gatos com obesidade daqueles em condição corporal ideal por meio da análise metabolômica sérica, em vista da ampliação do discernimento acerca das disfunções associadas à doença.

Material e Métodos: Este estudo foi conduzido após a aprovação do Comitê de Ética de Uso Animal, sob o protocolo nº 7568100723. Foram selecionados e triados 40 animais (20 cães e 20 gatos) adultos, castrados, de diferentes raças, sexos, com idade mínima de 2 anos e com escore de condição corporal (ECC) = 8 ou entre 4 e 5/9. De acordo com o ECC, os animais foram divididos em grupos: obesos (OB; ECC = 8), 10 cães e 10 gatos, e controles (CO; ECC 4 e 5/9), com também 10 cães e 10 gatos, mas estes em condição corporal ideal. Todos foram submetidos a padronização do manejo dietético durante 60 dias, com uso de alimento comercial seco extrusado hipocalórico baseado na necessidade energética de manutenção. Após os 60 dias, coleta de amostra de sangue foi realizada para a análise metabolômica por ressonância magnética nuclear. Os dados obtidos foram submetidos a análise quimiométrica e estatística utilizando o software Metaboanalyst 6.0. Foram realizadas análises univariadas (teste t de Student, fold change e gráficos tipo volcano plot), análises multivariadas (análise de componentes principais [PCA] e análise discriminante por mínimos quadrados parciais [PLS-DA]), assim como a análise das vias metabólicas (P = 0,05; impacto > 0).

Resultado e Discussão: Em cães, a PCA e a PLS-DA apresentaram separação dos grupos no metaboloma sérico (Figura 1). No escore VIP (Figura 2A), destacou-se nos obesos o aumento de xantina e redução de fosfato de creatina, os quais podem associar-se ao aumento do estresse oxidativo (Cunha et al., 2014; Furuhashi et al., 2020). Além disso, observou-se aumento

de citidina e redução de 1,7-dimetilxantina, o que sugere alterações no metabolismo lipídico, relacionadas ao aumento da biossíntese de fosfolípidios, à redução da desaminação da citidina em uridina e na desregulação da lipólise (Xia et al., 2010; Wang et al., 2024). Em gatos, PCA e PLS-DA não resultaram em separação nítida entre os grupos. Ainda assim, análises univariadas identificaram metabólitos representativos (Tabela 1), alguns dos quais, observados ainda no VIP escore (Figura 2B). Nos obesos, observou-se aumento de O-acetilcarnitina e valina e redução de serina, marcadores de intolerância à glicose e resistência insulínica (Mullner et al., 2021). Ademais, observaram-se reduções de N,N-dimetilglicina, potencialmente relacionados ao estresse oxidativo e inflamação (Werge et al., 2025). Nas análises de vias, o metabolismo da cafeína foi o mais significativo nos cães (P = 0,003), devido à redução de 1,7-dimetilxantina nos obesos, metabólito envolvido na regulação da lipólise. Nos gatos, destacou-se o metabolismo de um carbono por folato (P = 0,036), uma vez que a N,N-dimetilglicina apresentou-se em menor concentração nos obesos, o que corrobora o estabelecimento de alteração inflamatória nesses animais.

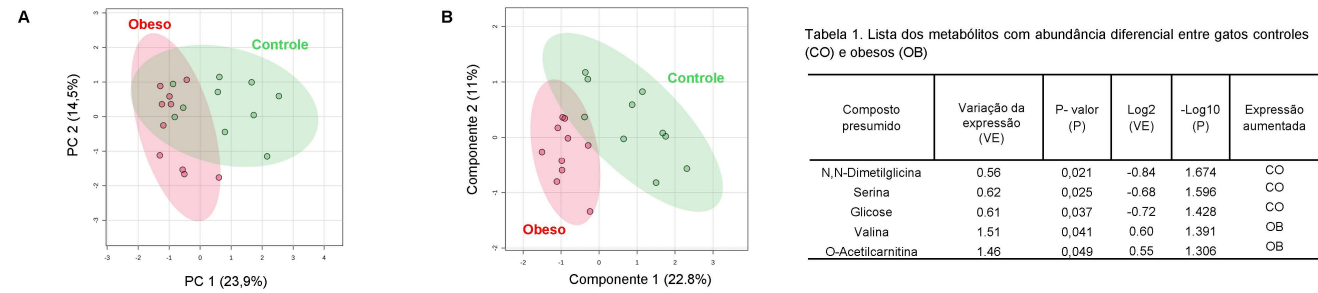


Figura 1. Análise PCA (A) e PLS-DA (B) do perfil do metaboloma sérico de cães controles e obesos.

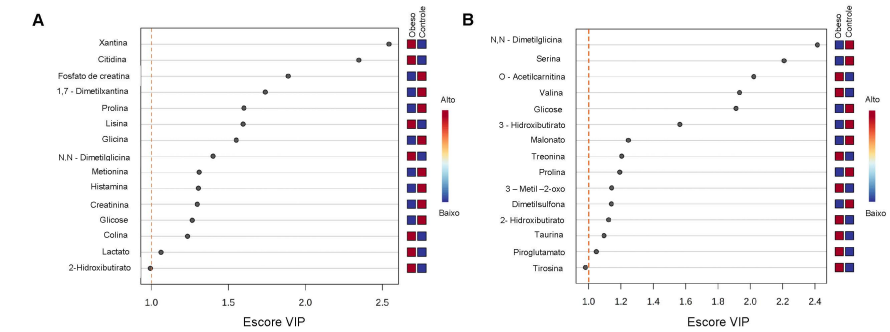


Figura 2. Principais compostos de importância variável no escore VIP do perfil do metaboloma sérico de cães (A) e gatos (B) controles e obesos.

Conclusão: Os resultados deste estudo evidenciaram a diferenciação entre cães e gatos obesos e saudáveis, destacando biomarcadores associados às principais disfunções da obesidade. Entre elas, destacaram-se assinaturas relacionadas ao estresse oxidativo com potencial inflamatório, desregulação lipídica, além de resistência insulínica, contribuindo assim, na caracterização do fenótipo metabólico da obesidade.

Agradecimentos: A empresa Grandfood Indústria e Comércio LTDA (PremieRpet®).

Referências Bibliográficas: CUNHA, M. P.; SAAVEDRA, M. D. M.; ROMERO, A. et al. Both creatine and its product phosphocreatine reduce oxidative stress and afford neuroprotection in an In vitro Parkinson’s model. **ASN Neuro**, Londres, v.6, n.6, p.1-16, 2014. FURUHASHI, M.; KOYAMA, M.; HIGASHIURA, Y. et al. Differential regulation of hypoxanthine and xanthine by obesity in a general population. **Journal of Diabetes Investigation**, New Jersey, v.11, n.4, p.878-887, 2020. MULLNER, E.; ROHNISCH, H. E.; BROMSSEN, C. V. et al. Metabolomics analysis reveals altered metabolites in lean compared with obese adolescents and additional metabolic shifts associated with hyperinsulinaemia and insulin resistance in obese adolescents: a cross-sectional study. **Metabolomics**, Uppsala, v.17, n.11, p.1-13, 2021. SODER, J.; HOGLUND, K.; DICKSVED, J. et al. Plasma metabolomics reveals lower carnitine concentrations in overweight Labrador Retriever dogs. **Acta Veterinaria Scandinavia**, Londres, v. 61, n. 10, p.1-12, 2019. WANG, M.; GUO, W.; CHEN, J. F. Caffeine: a potential mechanism for anti-obesity. **Purinergic Signalling**, Dordrecht, v.21, n.4, p.893-909, 2024. WERGE, M. P.; MCCANN, A.; RASHU, E. B. et al. Alterations in one-carbon metabolism in metabolic dysfunction associated steatotic liver disease may be modified by semaglutide. **Annals of Hepatology**, Cidade do México, v.30, n.2, p.1–11, 2025. XIA, J. F.; HU, Q. L.; ZOU, T. T. et al. Correlations of creatine and six related pyrimidine metabolites and diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. **Clinical Biochemistry**, Amsterdã, v.43, n.12, p.957-962, 2010.