



Hundfoders påverkan på blodkoncentrationen av taurin

Jonathan Hober

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Uppsala 2024



Hundfoders påverkan på blodkoncentrationen av taurin

Canine diets' effect on the blood concentration of taurine

Jonathan Hober

Handledare: Jens Häggström, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Bitr handledare: Karin Kriström, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Henrik Rönnberg, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX1003

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2024

Upphovsrätt: Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd.

Nyckelord: taurin, dilaterad kardiomyopati, hund

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Taurin är inte en dietärt essentiell aminosyra hos hund, men bristen av denna aminosyra har kopplats till utvecklingen av dilaterad kardiomyopati (DCM). Till skillnad från idiopatisk DCM är den taurinbristinducerade formen av hjärtsjukdomen reversibel vid taurinsupplementering. Taurinstatus undersöktes vid samma besök som elektrokardiografi och ekokardiografi utfördes på 34 privatägda hundar. Alla inkluderade hundar utfodrades med kommersiella torrfoder som analyserades med avseende på taurin och dess prekursorer metionin och cystein. De fem utvalda fodren var producerande av två olika foderproducenter. Denna studie visade att samtliga utvalda foder hade en relativt låg koncentration av taurin, cystein och metionin. Av de undersökta hundarna hade fem individer onormalt låga blodkoncentrationer av taurin och en förhållandevis stor spridning förelåg inom fodergrupperna. Detta indikerar att taurinkoncentrationen i blodet antagligen påverkas av andra faktorer utöver diet. Det påvisades även en subklinisk DCM-fenotyp hos en individ med taurinkoncentrationer i blod inom den lägre normalreferensintervallen. Ingen association kunde påvisas mellan ekokardiografiska variabler eller fodergrupper och blodkoncentrationer av taurin i EDTA-plasma. Ytterligare studier behövs på en större variation av dieter och på fler hundar av flertalet raser för att visa på hundfodrens påverkan på blodkoncentrationen av taurin.

Nyckelord: taurin, dilaterad kardiomyopati, hund

Abstract

Taurine is not a dietary essential amino acid in dogs, but taurine deficiency has been linked to the development of dilated cardiomyopathy (DCM). In contrast to idiopathic DCM the taurine induced version of this heart disease is reversible with taurine supplementation. Taurine status was examined and electrocardiography as well as echocardiography was performed during a single consultation on 34 privately owned dogs that were fed commercial dry kibble diets. The feeds were analysed regarding their content of taurine and the precursors cysteine and methionine. The five selected diets were from two different producers. This study showed that the selected commercial diets had low levels of taurine, cysteine and methionine. Five of the examined dogs had lower blood concentrations of taurine than normal and a large variation was present within the diet groups. This indicates that taurine concentration in blood probably is affected by several other factors than diet. One dog was found having subclinical DCM with taurine levels in the lower reference range. No association was found between echocardiographic variables and diet group or taurine concentration in EDTA-plasma. Further studies are needed with a broader span in concentration of sulphur-containing amino acids in diets as well as a larger study population.

Keywords: taurine, dilated cardiomyopathy, canine

Innehållsförteckning

Förkortningar	8
1. Inledning	9
2. Litteraturoversikt.....	10
2.1 Dilaterad kardiomyopati	10
2.1.1 Patofysiologi	10
2.1.2 Etiologi	11
2.2 Taurin	12
2.2.1 Biologiska effekter	13
2.2.2 Dietärt behov av taurin och dess biosyntes	14
2.2.3 Diagnostik	16
2.3 Diet- och taurinbristinducerad DCM-fenotyp	17
3. Material och metod	22
4. Resultat	27
5. Diskussion	31
Referenser.....	35
Populärvetenskaplig sammanfattning	47
Bilaga 1.....	49
Bilaga 2.....	50

Förkortningar

ATP	adenotrifosfater
BCS	body condition score
DCM	dilaterad kardiomyopati
EDTA	etylendiamintetraättiksyra
EDV	end-diastolisk volym
EF %	ejektionsfraktion
EPSS	E-point septal separation
ESV	end-systolisk volym
FDA	United States Food and Drug Administration
HMV	hjärtminutvolym
IDCM	infantil dilaterad kardiomyopati
LA	vänster förmak
LA/Ao	kvoten av vänster förmaks diameter och aortas diameter
LV	vänster kammare
LV FS %	vänster kammars fractional shortening
LVIDDn	LVIDd normaliserad mot kroppsvikt
LVIDSn	LVIDs normaliserad mot kroppsvikt
LVIDd	vänster kammars inre diameter i end-diastole
LVIDs	vänster kammars inre diameter i end-systole
NRC	National Research Council
SF	spannmålsfri
SI	spannmålsinklusive
TauT	taurintransportör

1. Inledning

Taurin är en svavelinnehållande aminosyra (Baliou *et al.* 2021). Ämnet återfinns intracellulärt, så som i hjärtmuskulatur där den utgör 50 % av den fria mängden aminosyror (Lourenço & Camilo 2002). Plasmakoncentrationen av taurin hos människa är mellan 40 till 100 μM , vilket är markant lägre än hjärtmuskelcellernas koncentration som är cirka 30 mM (Baliou *et al.* 2021).

Taurinbrist är välkänt patologiskt tillstånd hos katt sedan slutet av 1980-talet, då det bland annat påvisades att orsaka hjärtsjukdomen dilaterad kardiomyopati (DCM) (Pion *et al.* 1987). Därefter visades ett liknande samband hos räv (Moise *et al.* 1991) och i senare studier även hos hund (Kittleson *et al.* 1997; Fascetti *et al.* 2003). Till skillnad från den idiopatiska formen av DCM, som karakteriseras som en progressiv sjukdom hos hund (McEwan 2000a), visade dessa studier att hjärtförändringarna var reversibla efter taurin- och karnitinsupplementering (Kittleson *et al.* 1997; Fascetti *et al.* 2003).

Orsakerna till nutritionellt inducerad DCM-fenotyp hos hund är ej klarlagda. Flera raser verkar predisponerade för utveckling av taurinbrist samt nutritionellt inducerad DCM-fenotyp och *United States Food and Drug Administration* (FDA) larmade 2018 om eventuella kopplingar mellan specifika dieter och DCM-fenotyp (McCauley *et al.* 2020). En ännu opublicerad prospektiv studie utförd vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) omfattande 180 cockerspanielar, indikerar att fodrens animaliska proteinkälla har stor inverkan på taurinkoncentrationen i blodet (Kiström *et al.* opublicerad).

Denna studie ämnade undersöka taurinstatusen hos hundar som utfodrades med fem olika foder tillverkade av två olika foderproducenter. De dieter som undersöktes var utvalda efter resultat från den nyligen utförda studien vid SLU (Kiström *et al.* opublicerad). Resultaten användas därefter för att utvärdera om olika dieter påverkar taurinkoncentrationerna i blodet hos en population hundar av olika raser.

2. Litteraturöversikt

I denna litteraturöversikt avhandlas först dilaterad kardiomyopati (DCM) hos hund, troliga patofysiologiska mekanismer bakom sjukdomen samt etiologier som diskuteras i litteraturen. Därefter lyfts de senaste decenniernas forskning om taurin gällande dess fysiologiska effekter, upptag, syntes och exkretion samt viktiga faktorer att ha i åtanke gällande diagnostik av taurinbrist. Avslutningsvis avhandlas översiktligt diet- och taurinbristinducerad DCM-fenotyp hos hund.

2.1 Dilaterad kardiomyopati

Dilaterad kardiomyopati kännetecknas av nedsatt myokardiell kontraktilitet som leder till en sekundär hjärtförstoring med excentrisk hypertrofi (McEwan 2000a). Sjukdomen är den näst vanligaste förvärvade hjärtsjukdomen hos hund (Dutton & Lopez-Alvarez 2018). Hjärtförstoringen representerar troligtvis ett stadie av olika patologiska processer där fenotypen har ett multifaktoriellt ursprung (McCauley *et al.* 2020).

2.1.1 Patofysiologi

Systolisk dysfunktion på grund av minskad ventrikulär kontraktilitet genererar progressiv kammardilatation (McEwan 2000a). I takt med att hjärtminutvolymen (HMV) minskar och fyllnadstrycket stiger (McEwan 2000a) aktiveras kompensatoriska mekanismer, vilket initierar ett neuroendokrint samspel (McEwan 2000b). Initialt ökar hjärtfrekvensen för att förbättra HMV och β -adrenoreceptorer stimuleras för att öka myokardiets kontraktilitet. Aktivering av α_1 -adrenoreceptorer ger kontraktion av vaskulär glattmuskulatur och på det sättet upprätthålls blodtrycket. Allt detta leder till en ökad kammarfyllnad (preload), vilket enligt Frank-Starlings lag ökar hjärtats kontraktilitet (McEwan 2000b).

Nedsatt njurperfusion sekundärt till hjärtpåverkan stimulerar en fortsatt endokrin påverkan. Juxtaglomerulära apparaten i njurarna aktiveras av β -adrenerga receptorer men också vid en blodtryckssänkning via dess egna baroreceptorer. Aktiveringen leder till en utsöndring av renin som i sin tur bildar angiotensin I av angiotensinogen. Angiotensinkonverterande enzym konverterar därefter angio-

tensin I till angiotensin II vilket är en potent vasokonstriktor. Detta hormon verkar bland annat genom sin effekt på binjurarna då det inducerar frisättningen av aldosteron, som i sin tur leder till natrium- och vätskeretention. Nedsatt njurperfusion skapar därmed en ökad belastning på hjärtat. (McEwan 2000b)

Hjärtväggen förtunnas i förhållande till lumen, på grund av den ökade belastningen av myokardiet (McEwan 2000b). Hypertrofi av båda förmaken och kamrarna är typiskt, men vanligen ses förstoring av vänster förmak (LA) och vänster kammare (LV). I takt med detta, påverkas cirkulationen i koronärkärlen vilket kan leda till nedsatt perfusion av myokardiet vilket ökar risken för arytmier (Hirahara *et al.* 2024). Kraftig hjärtförstoring är sålunda förknippat med en ökad frekvens av arytmier. Hundar med DCM utvecklar ofta förmaksflimmer (Wess 2022) och hundar av stora raser är mer benägna att utveckla detta än mindre hundar (Pedro *et al.* 2020; Guglielmini *et al.* 2023). Förmaksflimmer i samband med ihållande takykardi leder till en snabbare progression av sjukdomen (Pedro *et al.* 2023). Arytmi i form av ventrikulära prematura komplex och kammartackykardi kan förekomma och har beskrivits ingående hos dobermann med hjälp av 24-timmars (holter)-elektrokardiografi. Arytmier är påvisade innan övriga tecken på DCM varit uppenbara med ekokardiografi (Eberhard & Wess 2020). Sjukdomen leder alltså till minskad hjärtminutvolym, en ökad risk för hjärtsvikt och plötslig död (McEwan 2000b).

2.1.2 Etiologi

Generellt föreligger det en högre prevalens av DCM bland stora hundraser så som dobermann, irländsk varghund, skotsk hjorthund och grand danois (Monnet *et al.* 1995; Vollmar 2000; Philipp *et al.* 2012). Denna misstänkt ärftliga form av sjukdomen benämns som primär eller idiopatisk DCM (McEwan 2000a). Hos hund har ett fåtal genetiska varianter sammankopplats med DCM (Dutton & Lopez-Alvarez 2018). Dessa gener kan öka risken för utvecklingen av sjukdomen, men anses inte enskilt ansvariga för utvecklingen av DCM. Den komplexa etiologin för genetiskt orsakad DCM hos hund är inte känd, men framsteg görs kontinuerligt. Exempelvis har en nyligen utförd helgenomsekvensering visat på ett par nya kandidatgener hos dobermann som även associerades med DCM i en människofamilj (Niskanen *et al.* 2023). Hos människa är de genetiska komponenterna av DCM mer kända, men även här krävs fortsatt forskning (Garnier *et al.* 2021; Eldemire *et al.* 2024). Primär DCM hos hund kvarstår som en idiopatisk sjukdom, men med ständigt ökande evidens för ett ärftligt ursprung (Dutton & Lopez-Alvarez 2018).

Flera systemiska sjukdomar så som endokrina, toxiska, kardiovaskulära och infektiösa sjukdomar kan leda till ett dilaterat hjärta som fenotypiskt liknar DCM

(Nakamura *et al.* 2012; Simpson *et al.* 2016; Ford *et al.* 2017; Santilli *et al.* 2017; Rastogi *et al.* 2018). Därmed kan det finnas många ursprung till utvecklandet av en DCM-fenotyp som ofta patofysiologiskt orsakas av systolisk dysfunktion. En kardiovaskulär orsak till kronisk överfyllnad av hjärtat, så som vid primär takykardi, ger dessa förändringar (Dutton & Lopez-Alvarez 2018). Infektionsrelaterade skador kan också skapa DCM-fenotypen. Exempelvis har virala infektioner i hjärtmuskulaturen hos människor och möss visat sig ge hjärtdilatation sekundärt till myokardit (Kong *et al.* 2022). Specifikt hos hund är ett samband mellan DCM och virala infektioner av parvovirus påvisat (Ford *et al.* 2017) och detta är även fallet vid bakteriell sepsis (Dickinson *et al.* 2007; Santilli *et al.* 2017). Förgiftningar så som tungmetaller och cyanid i foder kan påverka metabolismen av svavelinnehållande aminosyror, vilket skulle kunna bidra till utvecklingen av sjukdomen (McCauley *et al.* 2020), men också eventuellt via naturligt förekommande ämnen i spenat, kassava, sojabönor, potatis och kål då de har förmågan att minska produktionen av tyroidhormon (Dolan *et al.* 2010; Rastogi *et al.* 2018). Den eventuella effekten via hypotyreoos är sannolikt låg.

Flertalet eventuellt nutritionella orsaker till en utveckling av DCM-fenotyp har diskuterats i litteraturen. Studier har exempelvis sett en överrepresentation av foder baserade på lamm och ris (Alroy *et al.* 2000; Backus *et al.* 2003; Delaney *et al.* 2003; Fascetti *et al.* 2003). År 2018 publicerade FDA även en rapport gällande en eventuell koppling mellan vissa typer av dieter och DCM-fenotyp och uppmanade veterinärer att anmäla fall av DCM när idiopatisk etiologi inte var trolig (Freeman *et al.* 2018). Organisationen såg vid det tillfället en eventuell koppling till spannmålsfria foder med högre innehåll av baljväxter och potatis. Dessa rapporter har dock fått en hel del kritik (McCauley *et al.* 2020). Flera forskare har föreslagit att diet-orsakad DCM-fenotyp består av två grupper där den ena etiologin är okänd och den andra är orsakad av taurinbrist (Freeman *et al.* 2018; McCauley *et al.* 2020).

2.2 Taurin

Taurin (2-aminoetansulfonsyra) är en svavelinnehållande aminosyra, utan karboxylgrupp och har därför inte förmågan att direkt translateras till delar av protein (Baliou *et al.* 2021). Aminosyran har inget värde som energisubstrat då det inte direkt kan reduceras, vilket gör den obrukbar för glukoneogenes. Taurin är en zwitterjon med låg syrakonstant vilket gör den till en hydrofil stark syra. Detta innebär att den behöver en natrium/klorid-beroende taurintransportör (TauT) för att förflyttas över cellmembran (Han *et al.* 2006). Taurin återfinns intracellulärt och mest frekvent i vävnader som utsätts för stor risk för bildning av fria radikaler så som näthinna, blodplättar, vita blodceller, hjärna, lever, skelettmuskulatur och hjärtmuskulatur där den utgör 50 % av den fria mängden aminosyror (Lourenço &

Camilo 2002; Schuller-Levis & Park 2003; Baliou *et al.* 2021). Exempelvis har människor en plasmakoncentration av taurin mellan 40 till 100 μM vilket är markant längre än hjärtmusklernas koncentration som är cirka 30 mM (Baliou *et al.* 2021).

2.2.1 Biologiska effekter

Taurin har visat sig ha en bred kardiovaskulär funktion genom att bland annat upprätthålla homeostas, skydda vid ischemi-reperfusionsskador, modulering av intracellulära kalciumkoncentrationer, samt att det har en blodtrycksreducerande, antioxidativ och antiaterogen effekt (Xu *et al.* 2008; Baliou *et al.* 2021).

Aminosyran är grundläggande för upprätthållandet av homeostas, främst på grund av sin osmoregulatoriska funktion som intracellulär osmolyt (Baliou *et al.* 2021). Det är visat att taurin ackumuleras i hypertona lösningar och sedan frigörs till lösningar med lägre osmolalitet. Detta innebär att taurin kan användas till att förändra cellvolymen i vävnader, vilket är möjligt då det inte diffunderar över lipofila membran i stor utsträckning utan är beroende av TauT för transport. Det finns även studier där man föreslagit att aminosyran kan stabilisera membranpotential genom påverkan av membranbundna natrium-kalium-adenotrifosfataser (ATP) (Baliou *et al.* 2021), då detta är påvisat i erytrocyter (Qi *et al.* 1995). Genom att förbruka ATP kan pumpen förflytta natrium och kalium över membranet och på så sätt förändra membranpotentialen.

Taurin skyddar kardiomyocyter från skada då det reglerar den intracellulära kalciumkoncentrationen (Satoh 1994). Vid ischemi minskar cellens ATP-produktion, vilket gör att ATP-beroende pumpar ej fungerar optimalt. Detta leder till ett överskott av intracellulärt natrium som cellen motverkar genom användningen av en $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -jonbytare, vilket förflyttar kalcium till det intracellulära utrymmet och transporterar natrium till det extracellulära utrymmet. Resultatet blir att kalciumkoncentrationen ökar intracellulärt, vilket har en cytotoxisk effekt bland annat genom frisättning av pro-apoptotiska faktorer från mitokondrier. Taurin har i denna situation förmågan att upprätthålla cellens kalciumhomeostas dels genom att minska mängden intracellulärt natrium och på så sätt minska intaget av Ca^{2+} via $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -jonbytare och dels via påverkan av sarkoplasmatiska nätverkets frisättning av kalcium vid depolarisering (Li *et al.* 2020; Baliou *et al.* 2021). Denna effekt påverkar även hjärtats totala energiförbrukning. Vid höga kalciumkoncentrationer verkar taurin genom att sänka aktionspotentialen vilket leder till att hjärtat får en minskad inotrop funktion (Tricarico *et al.* 2000). Detta resulterar i att hjärtat förbrukar mindre energi vid förekomst av ischemi, vilket i sin tur minskar skador orsakade av syrebrist.

Taurin har även en anti-apoptotisk effekt via sin koppling till mitokondrier (Baliou *et al.* 2021). I råttstudier med inducerade ischemi-reperfusionsskador har taurin visats reducera koncentrationen av pro-apoptotiska proteiner (Sukhotnik *et al.* 2016). *In vitro* har man även sett att taurin skyddar råttors hjärtmuskelceller från skador orsakade av oxidativ stress, när cellerna är placerade i hypoxiska förhållanden (Yujie *et al.* 2013). Detta kan förklaras av att sjunkande taurin-koncentrationer ger en ökning av den reducerande formen av nikotinamid-adenin-dinukleotid (NADH) i förhållande till dess oxiderade form (NAD), vilket inhiberar dehydrogenas (Baliou *et al.* 2021). Utöver detta behövs taurin vid translation av UUG-kodon hos mitokondriellt mRNA för syntes av proteiner som utgör en del av elektrontransportkedjan. Låga taurinkoncentrationer kan alltså påverka mitokondriens integritet och ATP-produktion.

Taurin har en cytoprotektiv funktion genom neutralisering av väteperoxid, kväve-oxid och hydroxylradikaler (Baliou *et al.* 2021). Detta gäller även indirekt genom modulering av anti-oxidativa enzymer för att motverka ackumuleringen av syreradikaler. Utöver detta påverkar taurin angiotensin II signalering genom sin effekt på nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfatoxidas (NADPH), vilket minskar oxidativ stress (Tan *et al.* 2007; Xu *et al.* 2008).

2.2.2 Dietärt behov av taurin och dess biosyntes

En variation föreligger rörande behovet av dietärt taurin hos däggdjur (Li 2022). Höga koncentrationer av taurin finns generellt i köttprodukter och särskilt i kalkon, kyckling och musslor (Lourenço & Camilo 2002). Halterna i växtbaserad föda så som frukt, spannmål, grönsaker, ärtväxter, nötter och frön är däremot ej möjliga att påvisa (Laidlaw *et al.* 1990). En del djur anses inte behöva taurin i sin kost, vilket bland annat omfattar människor, gnagare och hundar, då taurin hos dessa djurslag klassas som en icke-essentiell aminosyra. I kontrast till detta, räknas taurin vara en essentiell aminosyra hos exempelvis katt, hos vilken taurin därmed är ett dietärt krav. Anledningen till denna skillnad beror på djurens förmåga att biosyntetisera endogent taurin (Lourenço & Camilo 2002). Syntesen sker huvudsakligen i levern samt hjärnan och utgår från svavelinnehållande aminosyror; prekursorer cystein alternativt metionin som först konverteras till cystein. Tre enzymer är verksamma vid bildningen av taurin (Mahootchi *et al.* 2021). Det är cystationinsyntas, cystationas och cysteinsvavelsyradekarboxylas varav det sistnämnda är det hastighetsbestämmande enzymet i reaktionen. Alla dessa enzymer kräver vitamin B₆ som co-faktor vilket innebär att en brist av vitaminet kan leda till en minskad endogen taurinproduktion (Asagi *et al.* 1996; Mahootchi *et al.* 2021).

Gallsyror produceras av levern och utsöndras till tarmen för att öka lösligheten av dietära lipider (Pezzali *et al.* 2021). Efter utsöndringen i tunntarmen sker en

reabsorption i slutet av ileum där enterocyterna tar upp gallsyrorna innan det portala blodflödet tar substraten tillbaka till levern. Detta utgör det enterohepatiska kretsloppet. Hos hund och katt konjugeras gallsyror nästan uteslutande till taurin (Washizu *et al.* 1990; Morris *et al.* 1994). Detta utgör en kontinuerlig förlust av aminosyran till gastrointestinalkanalen (Tôrres *et al.* 2022). Reabsorption av gallsyror hos katt har visat sig variera mellan 21-34 % baserat på diet (Hickman *et al.* 1992; Anantharaman-Barr *et al.* 1994) och hos människa har en variation mellan 49-86 % rapporterats (Galatola *et al.* 1991). Det är även visat att katter med taurinbrist kan återfå normala koncentrationer i blodet vid administrering av antibiotika (Kim *et al.* 1996b; a). Detta stödjer teorier om att normalfloran i tarmen bryter ned taurin under det enterohepatiska kretsloppet och att en förändring av tarmfloran kan förändra reabsorptionen av taurin. Tôrres *et al.* undersökte om detta även stämmer för hund, men de kunde inte visa på någon signifikant skillnad i plasmataurinkoncentrationer mellan hundar som fått peroral administrering av antibiotika och en kontrollgrupp (Tôrres *et al.* 2003). Analyseringen av utandad vätekoncentration indikerade dock att antibiotikan stimulerade mikrobiell tillväxt, vilket potentiellt skulle kunna representera en överväxt av resistenta bakterier under försöket. Gensekvensering eller kvantitativ polymeraskedjereaktion (PCR) hade kunnat bekräfta denna teori genom en direkt utvärdering av mikrobiotans förändring (Suchodolski 2022).

Taurin filtreras genom njurarnas glomerulus och reabsorberas därefter partiellt genom natriumberoende β -aminosyra specifika transportsystem med hög affinitet och låg kapacitet (Lourenço & Camilo 2002). När däggdjur får en taurinrestriktiv diet ses en minskad taurinexkretion i urinen (Han *et al.* 2006). Detta anses vara en primär regleringsmekanism av taurinkoncentration i däggdjurs blod. Exempelvis ökar taurin:kreatinin kvoten i urin vid avbruten fasta (Gray *et al.* 2016).

Flera försök har utförts för att bestämma minimumbehovet av prekursoren metionin för att hundar ska kunna biosyntetisera en adekvat mängd taurin. Harrison *et al.* estimerade minimumbehovet av metionin hos labradorer med hjälp av en indikator för oxideringen och därmed metaboliseringen av metionin (Harrison *et al.* 2020). Hundarnas utandningsluft analyserades för att mäta halten av CO₂ innehållande den stabila isotopen ¹³C. Detta gav en uppskattning av utnyttjandet av metionin i kosten där isotopen var introducerad. Vid förändring av dietärt metionin noterade Harrison *et al.* den minsta halten av dietärt metionin som höll utandad ¹³CO₂ stabil. Resultaten visade att riktlinjerna från National Research Council (NRC) är adekvata för minimumbehovet av metionin hos labradorer. Mansilla *et al.* använde samma metodik för att undersöka minimumbehovet av metionin hos tax, beagle och labrador under utfodring med en låg-protein diet (Mansilla *et al.* 2020). De noterade ett ökat behov av metionin per kg kroppsvikt med ökad total kroppsvikt. De uppmätta minimumbehoven hos beagle och labrador visade i detta fall att

nuvarande rekommendationer från NRC, som utgår från ett linjärt förhållande mellan kroppsvikt och minimumbehov av metionin, inte tillgodoser dessa rasers biosyntetisering. Harrison påtalar i sin studie att ett medelvärde av minimumbehovet av dietärt metionin endast ger möjlighet att bedöma basala behovet hos 50 % av populationen, vilket är viktigt att ha i åtanke (Harrison *et al.* 2020).

2.2.3 Diagnostik

Plasma- och helblodskoncentrationer av taurin används för att utvärdera taurinstatus (Tôrres *et al.* 2022). Hos katter som får en taurinfattig kost ses en relativt snabb sänkning av plasmataurin och efter fem veckor är helblodskoncentrationerna halverade (Pacioretty *et al.* 2001). Först efter elva veckors utfodring med en taurinfattig diet ses en halvering av taurinkoncentrationen i skelettmusklerna. Detta har gett teorier om att plasmakoncentrationerna är mer regulatoriska och att helblod och framförallt muskler utgör en reservoar av taurin (Trautwein & Hayes 1995; Pacioretty *et al.* 2001). Tôrres *et al.* noterade dock att detta möjligen inte är fallet hos hund då denna studie visade en halvering av taurinkoncentrationer i skelettmuskelceller när individerna samtidigt hade normala taurinvärden i helblod (Tôrres *et al.* 2022).

Hos katt påverkas blodkoncentrationen av taurin av en kort postprandial period, varför fasta rekommenderas innan provtagning (Kim *et al.* 1995). Detta har inneburit att många tidiga studier på hund tagit 3-5 timmar postprandiella blodprover för utvärdering av taurinstatus (Delaney *et al.* 2003). Flera studier har dock visat att fasteprover ej är nödvändigt vid bedömning av taurinstatus hos hund, då icke-signifikanta förändringar mättes upp till 47 timmar efter utfodring (Gray *et al.* 2016; Kriström *et al.* 2022).

Plasma- och helblodskoncentrationer av taurin har en god överensstämmelse, men koncentrationerna av den senare ligger systematiskt på en högre nivå (Kriström *et al.* 2022). Överensstämmelsen är även generellt bra mellan plasma oberoende av om tillsatsen är heparin eller etylendiamintetraättiksyra (EDTA). Däremot ses ibland individvariationer med dålig överensstämmelse mellan hepariniserad plasma och EDTA-plasma, vilket möjligtvis har med provtagningen och/eller provhanteringen att göra. Då innehållet av taurin är högt i trombocyter och vita blodkroppar (Lourenço & Camilo 2002; Schuller-Levis & Park 2003; Baliou *et al.* 2021) finns risken att hemolys, skadade blodceller, variation i koagulation eller felaktig plasmaextraktion kan orsaka falskt höga uppmätta taurinkoncentrationer (Kim *et al.* 1995; Pacioretty *et al.* 2001; Ontiveros *et al.* 2020). Detta betyder att helblod med full lysering av blodceller innebär en mindre risk för falska värden på grund av felaktig provhantering (Trautwein & Hayes 1990), vilket har lett till rekommendationer om att taurinkoncentrationer hos patienter med DCM-fenotyp

optimalt bör analyseras både från plasma och helblod samt tolkas med noggrannhet (Fascetti *et al.* 2003; Freeman *et al.* 2018; McCauley *et al.* 2020).

Referensintervall har utarbetats för taurinkoncentrationer i blod, men det saknas studier på stora populationer av olika raser och det kvarstår frågor gällande eventuella behov för rasspecifika referensintervall (McCauley *et al.* 2020). En del studier anser att uppmätta helblodsvärden <150 nmol/ml bör anses som onormalt låga (Delaney *et al.* 2003) och andra att värden <200 nmol/ml är tillräckligt för denna benämning (Vollmar *et al.* 2013; Ontiveros *et al.* 2020). Gällande plasmakoncentrationer ses 40-60 nmol/ml generellt som ett gränsvärde för onormalt låga koncentrationer av taurin (Elliott *et al.* 2000; Delaney *et al.* 2003; Backus *et al.* 2006; Ontiveros *et al.* 2020). En större studie (Wesselowski *et al.* 2022) etablerade ett rasspecifikt referensintervall för blodkoncentrationen av taurin hos cavalier king charles spaniel (CKCS) som specifikt är av intresse då de kan uppvisa trombocytopeni och makrotrombocytos (Eksell *et al.* 1994), vilket skulle kunna påverka uppmätta taurinkoncentrationer. Det rasspecifika referensintervallet skapat av Wesselowski *et al.* var något bredare än tidigare djurslagsövergripande studien av Kramer *et al.* (Kramer *et al.* 1995; Wesselowski *et al.* 2022). Skillnaden skulle dock kunna härstamma från att studien utförd av Wesselowski *et al.* på CKCS hade en större studiepopulation och att de utnyttjade olika statistiska metoder för att generera referensintervallen (Kramer *et al.* 1995; Wesselowski *et al.* 2022).

2.3 Diet- och taurinbristinducerad DCM-fenotyp

Taurinbrist rapporterades som patologiskt hos katt redan 1975 i samband med irreversibel retinal degeneration (Hayes *et al.* 1975). I slutet av 1980-talet påvisades det även att katter utvecklade reversibel DCM-fenotyp kopplad till taurinbrist (Pion *et al.* 1987). Utöver dessa sjukdomar sågs även reproduktionsproblem och fetala missbildningar (Sturman *et al.* 1986). Under början av 90-talet noterades taurinbristorsakad reversibel DCM-fenotyp även hos räv (Moise *et al.* 1991). Kittleson *et al.* utförde en blindad placebo-kontrollstudie på 11 amerikanska cockerspanielar diagnosticerade med DCM (Kittleson *et al.* 1997). Tio av hundarna hade kliniska tecken på hjärtsvikt och fick konventionell medicinering parallellt med studien. Inkluderade hundar hade plasmataurinkoncentrationer <45 nmol/ml vid försökets start. Sex hundar fick taurin- och karnitinsupplementering och fem hundar fick placebo. Placebogruppen fick efter fyra månader även taurin- och karnitinsupplementering. Alla hundar kunde avsluta kardiiovaskulär medicinering efter 3 månaders supplementering med karnitin och taurin, vilket skiljer sjukdomen från idiopatisk DCM.

Portugisisk vattenhund kan drabbas av en specifik form av DCM som kallas infantil dilaterad kardiomyopati (IDCM) (Alroy *et al.* 2000). Denna hjärtsjukdom drabbar valpar och har ett samband med taurinbrist. Alroy *et al.* analyserade avelsdata för portugisisk vattenhund och spårade förekomst av potentiell IDCM. De kunde då se att distributionen av sjukdomen i populationen indikerade en recessiv ärftlighet, men att en multigenetisk modell inte kunde uteslutas. Därefter följde de två kullar som med stor sannolikhet bar på sjukdomsframkallande genetik. En majoritet av dessa valpar utvecklade DCM-fenotyp och taurinbrist påvisades bland flera av dessa valpar. De kliniska parametrarna och ekokardiografiska förändringarna var i vissa fall även reversibla med taurinsupplementering. En av de observerade kullarna fick en tillväxtformula (Hill's Pet Nutrition) och den andra fick en lamm och ris baserad kost (Nutro). Alroy *et al.* följde upp denna studie med mätningar av taurinkoncentrationer i EDTA-plasma hos 249 valpar och några av valparnas föräldrar (Alroy *et al.* 2005). Denna bredare studie stödde ytterligare hypotesen om att IDCM hos portugisisk vattenhund sannolikt är kopplad till taurinbrist och har en genetisk komponent.

Det är inte bara hos portugisisk vattenhund som man sett taurinbrist vid utfodring med dieter bestående av lamm och ris. I en retrospektiv studie utförd av Fascetti *et al.* visades ett eventuellt samband mellan lammjöl- och rårisdiet och låga taurinkoncentrationer i blod hos 12 hundar med DCM-fenotyp undersökta mellan 1997 och 2001 (Fascetti *et al.* 2003). Flertalet av dessa hundar visade på viss reversering av ekokardiografiska förändringar vid taurinsupplementering och kunde därmed avsluta annan kardiovaskulär medicinering. En av hundarna fick endast taurintillskott utan dietbyte och visade trots detta på en förbättrad kardiell funktion. Av de 64 hundarna som initialt inkluderades, exkluderades amerikanska cockerspanielar på grund av den tidigare nämnda studien av Kittleson *et al.* 1997 som visade på en predisponering hos rasen. Däremot inkluderades en golden retriever och en newfoundlandhund som senare möjligen visat på predisponering för taurinbrist (Bélanger *et al.* 2005; Backus *et al.* 2006; Kaplan *et al.* 2018). Delaney *et al.* påvisade därefter i en uppföljande studie att en ökad andel råris och riskli i fodret samt lamm eller lammjöl hade ett samband med lägre helblodskoncentrationer av taurin (Delaney *et al.* 2003). En större studie som undersökte taurinkoncentrationerna hos 216 newfoundlandhundar noterade nio individer med plasmataurinkoncentrationer <25 nmol/ml varav åtta åt en lammjölbaserad diet (Backus *et al.* 2003). Samma studie jämförde även sex beaglar och sex newfoundlandhundar som utfodrades med samma diet baserad på lammjöl och ris. I jämförelse med beaglarna visade newfoundlandhundarna helblod- och plasmakoncentrationer som var signifikant lägre, deras förlust av taurin till urinen var lägre och gallsyraexkretionen i avföringen var högre. Utöver detta var taurinsyntesen lägre hos newfoundlandhundar i förhållande till kroppsvikt jämfört med beagle trots den relativa bristen. En möjlig komponent i detta är att större hundar äter en mindre

mängd foder per metabolisk kroppsvikt (Ko *et al.* 2007; Vollmar *et al.* 2013). Kopplingen mellan riskli och onormalt låga blodkoncentrationer av taurin är även visad hos katt (Stratton-Phelps *et al.* 2002). En mekanistisk förklaring till detta är att fibrer påverkar exkretionen av gallsyror och därigenom en förlust av taurin. Utöver detta har lammjöl en lägre smältbarhet av aminosyror hos hund jämfört med andra köttprodukter. Även fett och protein i dieter har visat på förändring av gallsyreutsöndring, vilket även skulle kunna påverka detta samband (Johnson *et al.* 1998).

Till följd av att FDA larmat om en eventuell koppling mellan spannmålsfria dieter och dietärt orsakad DCM-fenotyp har flera studier valt att kategorisera foder som spannmålsinklusiva (SI) eller spannmålsfria (SF) (McCauley *et al.* 2020). En studie på golden retrievrar visade att 23 av 24 hundar med taurinbrist och DCM-fenotyp utfodrades med ett SF foder och att dessa hundar svarade positivt på taurin-supplementering och foderbyte till ett SI foder (Kaplan *et al.* 2018). Det bör dock hållas i åtanke att golden retrievrar misstänks ha en ärftlig komponent i sin utveckling av taurinbrist (Bélanger *et al.* 2005). Flera andra studier har inte kunnat visa på något samband mellan SF-dieter och låga taurinkoncentrationer (Donadelli *et al.* 2020; Freid *et al.* 2021). Trots detta har foderbyten från SF till SI tillsammans med taurinsupplementering generellt lett till förbättring av ekokardiella förändringar, om än dock med något variabelt behandlingssvar (Adin *et al.* 2019; Freid *et al.* 2021). Detta gällde även när taurinbrist inte var påvisad samt ett fall där ett byte gjordes från en SF-diet till en annan SF-diet tillsammans med taurin-supplementering (Adin *et al.* 2019). Utöver detta har en minskning av biomarkörer för hjärtsvikt setts vid foderbyte från en SF till en SI diet, dock gavs även taurin-supplementering vid påvisad brist i denna studie (Haimovitz *et al.* 2022).

Flertalet studier har försökt isolera vad som skiljer sig mellan SF och SI dieter och därmed vad som kan tänkas orsaka de observerade förändringarna som setts med ekokardiografi vid dietbyte. Smith *et al.* gjorde metaboliska profiler av nio dieter som enligt FDA kunnat kopplas till DCM-fenotypen och nio dieter som inte hade påvisad koppling till DCM-fenotypen för att undersöka likheter och olikheter mellan dessa grupper (Smith *et al.* 2021). Ärtor, linser, kyckling/kalkon och ris bidrog till de största skillnaderna som observerades mellan fodergrupperna. Problematiken är dock att det för tillfället är okänt om det är en brist av näringsämnen och/eller förekomsten av ett specifikt ämne som bidrar till sjukdomsutvecklingen. Det är även möjligt att underlaget till den sammanställning som FDA har rapporterat ej är representativ (McCauley *et al.* 2020), vilket direkt påverkar tolkningen av resultaten från studien av Smith *et al.*. Exempelvis är selektionsbias trolig då en exponentiell ökning av rapporterade fall noterades när FDA informerade om den eventuella kopplingen mellan SF-dieter och DCM-fenotyp. Utöver detta var diet- och sjukdomshistorik ofullständig och det saknades

inklusionskriterier så som krav av ekokardiografi utförd av kardiologispecialist. En stor del av hundarna hade även andra samtidiga sjukdomar varav flera som kan bidra till utvecklingen av en DCM-fenotyp. Smith *et al.* analyserade metaboliter i blod hos patienter med diagnosticerad DCM och grupperade dessa baserat på diet (traditionell som motsvarar SI eller icke-traditionell som motsvarar SF baserat på de 10 mest förekommande ingredienserna i fodret) och dessa jämfördes med kontrollgrupper (Smith *et al.* 2022). Hundar med DCM-fenotyp uppvisade en unik metabolisk profil som överensstämmer med liknande profiler hos människa och mus med DCM-fenotyp genom metaboliter kopplade till citronsyracykeln och fettsyrametabolism. En del metaboliter skilde sig signifikant mellan grupperna men i nuläget kan det inte utrönas om dessa metaboliter är markörer för eller kausala till sjukdom. Supplementering med taurin skedde på djurägares och veterinärs bedömning och följdes ej som utfallsvariabel i studien.

Baserat på att ärtväxter utgör en stor skillnad mellan SF och SI-dieter samt att SF-dieter generellt har ett högre fiberinnehåll har flera studier undersökt dessa komponenter närmare. En ökad mängd lösliga fibrer har förslagits öka gallsyreutsöndringen vilket indirekt skulle leda till en förlust av taurin (Pezzali *et al.* 2021). En ökad mängd fibrer ökar kataboliseringen av aminosyror i tarmen hos gris och ökar risken för aminosyrabrist (Mansilla *et al.* 2018). Flera studier på hund har dock gett en del motsägelserfulla resultat. En studie med beaglar utfodrade med en större andel biprodukten sockerbetsmassa som har ett högt fiberinnehåll visade sig öka gallsyrautsöndringen och gav även taurinförlust (Ko & Fascetti 2016). En annan studie med labradorer på en SF-diet såg en utökad gallsyreutsöndring utan påverkan av blodkoncentrationen av taurin (Donadelli *et al.* 2020). Andra studier har undersökt effekten ärtväxter har på gallsyreutsöndring och taurinkoncentrationer i blodet. En 7-dagars experimentell studie hos beagle kunde visa på minskad smältbarhet av fett, kolhydrater, proteiner och aminosyror vid ökad andel ärtväxter i fodret, men inte på ökad gallsyreutsöndring eller taurinbrist (Quilliam *et al.* 2021). Quilliam *et al.* utförde därefter en 28 dagar lång studie på beaglar där även ekokardiografiska variabler och markörer för hjärtsvikt mättes (Quilliam *et al.* 2023). De noterade ökande koncentrationer av hjärtsviktsmarkören N-terminal prohormon av b-typ natriuretisk peptid (NT-ProBNP) samt att vänster kammare visade på subklinisk förstoring med dieter kopplade till ett foder innehållande ärtor. I denna studie såg man inte någon ökad gallsyreutsöndring eller taurinbrist. I en 90 dagar lång utfodringsstudie av beaglar där dieterna innehöll upp till 45 % gröna linser kunde man däremot detektera en ökad gallsyreutsöndring med ökad inblandning av linser men utan någon sänkning av taurinkoncentrationer i plasma eller helblod (Reilly *et al.* 2021). Utöver detta såg en studie omfattande hundar av rasen siberian husky ingen påverkan på ekokardiografiska parametrar, NT-ProBNP eller hjärtspecifikt troponin I (cTnI), trots en inklusion av 45 % ärtväxter i fodret (Singh *et al.* 2023).

Utöver ingredienserna i fodret och den exakta kombinationen av dessa kan även beredningen påverka tillgodogörandet av fodrets näringsämnen (Patterson *et al.* 2017). Otillagade sädesslag och ärtväxter innehåller antinutritionella ämnen av vilka en hel del är termolabila och därmed kan förstöras genom tillverkningsprocessen av hundfoder. Värme kan även, genom maillardreaktionen, minska mängden av tillgängliga aminosyror i kosten (Teodorowicz *et al.* 2017). Detta innebär att en god förståelse av den exakta processen för foderproduktion är nödvändig för att säkerställa biotillgänglig nutrition i födan (Mansilla *et al.* 2019).

3. Material och metod

Rekrytering

Rekrytering av hundar till studien skedde genom ett registreringsformulär som spreds via sociala medier och via kontakt med rasklubbar inom svenska kennelklubben (se bilaga 1). Detta genererade över 500 studiekandidater. Formuläret omfattade information om signalement, initial sjukdom- och diethistorik för att möjliggöra selektion utefter följande inklusionskriterier och exklusionskriterier. Eventuell komplettering av informationen åtog via korrespondens. Inför besök togs en komplett sjukdom- och diethistorik för de individer som inkluderades i studien (se bilaga 2).

Inklusionskriterier och exklusionskriterier

Inklusionskriterier för studien var att hunden fått en diet utgående från ett fullfoder under minst tre månader i följd fram till undersökningstillfället. Exklusionskriterier var systemisk eller organrelaterad sjukdom, ekokardiografiskt påvisande av medfödd eller förvärvad icke-DCM relaterad hjärtsjukdom, taurinsupplementering eller kosttillskott med höga halter taurin, diet som består av flertalet fullfoder i kombination, oförmåga att komplettera diethistorik och medicinering utöver preparat mot allergi, ledsmärta och antiparasitära medel. Av kandidaterna utfodrades 372 med ett specifikt foder under minst tre månaders tid.

Foderselektion

Fem kommersiella hundfoder valdes ut tillhörande två foderproducenter. Några av dessa foder skickades på analys av taurin-, cystein- och metionininnehåll i samband med tidigare nämnda studie utförd vid SLU (Kriström *et al.* opublicerad). Baserat på initialt rekryterade hundar valdes specifika foder då de möjliggjorde ett större urval av individer. Kompletterande analyser av utvalda foder utfördes med avseende på innehåll av taurin, cystein och metionin av *Eurofins Vitamin Testing, Danmark* via högupplöst vätskekromatografi med fluorescerande detektion (HPLC-FLD) (Eurofins 2023). Samtliga foder är kommersiella torrfoder med inklusion av spannmål och är jämförbara i omsättbar energi per 100g foder.

De animaliska proteinkällorna för foder A1, A2 och B består av nöt- och fläskkött och är tillverkade av samma foderproducent. Resterande del av dessa foder består av fullkornsmjöl, potatispressmassa och vegetabilisk olja. Foder A1 och A2 utmärker sig genom att även innehålla ägg och att oljan i detta fall endast utgörs av rapsolja. A2 har utöver detta även en andel kornmjöl som ingrediens. Foder B skiljer sig från andra nämnda foder genom att morötter, ägg och kornmjöl är exkluderat. Foder C och D är tillverkade av en annan foderproducent. Det animaliska proteinet i foder C benämns som kött och animaliska biprodukter med en 20 % andel lamm. Spannmålet i detta foder är 23 % bestående av ris. Foder D består även av kött och animaliska biprodukter men med en 10 % andel kyckling och resterande del spannmål samt fisk och fiskprodukter. Mer detaljerad information gällande de utvalda fodren presenteras i tabell 1.

Tabell 1: Ingredienser, tillsatser och analytiska beståndsdelar av utvalda foder.

Foderbeteckning		Ingredienser	Tillsatser (per kg)	Analytiska beståndsdelar
A	1	Färskt nöt- och fläskkött 44 %, grahamsmjöl, färska ägg, kallpressad rapsolja, kornmjöl, morötter, torkad potatispressmassa.	Vitamin A 14000 IE Vitamin D 1400 IE Vitamin E 150 IE Vitamin C, L-askorbinsyra 100 IE Tiamin B1 10 mg Riboflavin B2 12 mg Pantotensyre B5 25 mg Niacin B3 60 mg Pyridoxin B6 6 mg Folinsyre 1 mg Biotin H 0,3 mg Kobalamin B12 0,1 mg Kolin 1500 mg Järn(II)sulfat, monohydrat 467 mg Koppar(II)sulfat, pentahydrat 42 mg	Protein 24 %, Fett 12 %, växttråd 3 %, kolhydrater (NFE) 45,5 %, mineraler (råaska) 6,5 %, (varav Kalcium 1,3 % och Fosfor 1 %), vatten 9 %. Omsättbar energi 1450 kJ/100 g
	2	Färskt nöt- och fläskkött 34 %, grahamsmjöl, kornmjöl, färska ägg, kallpressad rapsolja, färska morötter, torkad potatispressmassa.	Manganoxid 45 mg Zinkoxid 186 mg Kalciumjodat, vattenfri 2,2 mg Natriumselenit 0,31 mg	Protein 20 %, fett 8 %, växttråd 3 %, kolhydrater (NFE) 53,3 %, mineraler (råaska) 6,7 %, (varav Kalcium 1,3 % och Fosfor 1 %), vatten 9 %. Omsättbar energi 1359 kJ/100 g
B		Grahamsmjöl, bearbetat animaliskt protein (nöt och svin), vegetabilisk olja och fett 9 % (kallpressad rapsolja), torkad potatispressmassa, jästprodukt.		Råprotein 25 %, råolja och råfett 12 %, växttråd 2 %, kolhydrater (NFE) 45,5 %, mineraler (råaska) 6,5 %, (varav Kalcium 1,3 % och Fosfor 1 %), vatten 9 %. Omsättbar energi 1420 kJ/100 g

C	Spannmål (varav ris 23 %), kött och animaliska biprodukter (varav torkat lamm 12 %, färsklagat lamm 8 %), vegetabiliska proteinextrakt, oljor och fetter, vegetabiliska biprodukter (varav linfrö 1 %, cikoriainulin, FOS 0,63 %), mineralämnen, jäst, nyponpulver (0,3 %).	Vitamin A 9900IE, vitamin D3 1040IE, vitamin C 350 mg, vitamin E 62mg, koppar (koppar(II)sulfat, pentahydrat) 5mg; mangan (mangan(II)oxid) 5,2mg; zink (zinksulfat, monohydrat) 32mg; jod (kalciumjodat, anhydrat) 1,6mg; selen (natriumselenit) 0,2mg. Antioxidanter.	Protein 21 %, fettinnehåll 11 %, kolhydrater (NFE) 50 %, växttråd 2 %, råaska (mineraler) 6 % (varav kalcium 1,2 % och fosfor 1,0 %), omega-6 2,2 %, omega-3 0,4 %, vatten 10 %. Omsättbar energi 1515 kJ/100g.
D	Spannmål, kött och animaliska biprodukter (varav färsklagad svensk kyckling 10 %), oljor och fetter, vegetabiliska biprodukter (varav linfrö 1 %), mineralämnen, fisk och fiskprodukter, jäst.	Vitamin A 10000IE, vitamin D3 1000IE, vitamin E 60mg, koppar (koppar(II)sulfat, pentahydrat) 8mg; mangan (mangan(II)oxid) 5mg; zink (zinksulfat monohydrat) 58mg; jod (kalciumjodat anhydrat) 1,6mg; selen (natriumselenit) 0,09mg. Antioxidanter.	Protein 22 %, fettinnehåll 11 %, växttråd/råfiber 2,5 %, råaska 6 % (varav kalcium 1,1 % och fosfor 0,9 %), vatten 10 %. Omsättbar energi 1449kJ/100g

Klinisk undersökning

Vid besöket utfördes en allmänklinisk undersökning och eventuella avvikelser dokumenterades. Body condition score (BCS) noterades enligt en 9-gradig skala (Cline *et al.* 2021), eventuella blåsljud graderades enligt en 4-gradig skala bestående av lindrigt (I), måttligt (II), kraftigt (III) blåsljud och förekomst av precordial thrill (IV) (Ljungvall *et al.* 2014).

Taurinstatus

Taurinstatus bestämdes utifrån taurinkoncentration i blodprov tagna från *vena cephalica*. Tid för senaste utfodring noterades innan provtagning. Blod samlades i vacutainerrör med EDTA-tillsats. Totalt samlades minst 3 ml EDTA-tillsatt helblod. Provrören vändes försiktigt i anslutning till provtagning och hanterades inom 30 minuter. Blodprov centrifugerades i 800G i 10 minuter. Plasman inspekterades okulärt för frånvaro av hemolys innan fortsatt hantering. Därefter pipetterades 500 µl EDTA-plasma över i två rör varav ett rör placerades i -20 °C

inför kyld transport till externt laboratorium, och det andra röret förvarades i -80 °C för eventuell framtida analys.

Då endast analys av EDTA-plasma finns tillgängligt i Europa valdes detta för analys och utfördes av IDEXX Laboratories, Tyskland, genom vätskekromatografi-masspektrometri (LC-MS). För bedömning av taurinstatus användes referensintervall från anlitat externt laboratorium. Normalreferens för taurinkoncentration vid detta laboratorium för EDTA-plasma uppges vara 44–224 µmol/L (IDEXX Laboratories 2023).

Elektrokardiografi

Elektrokardiografi (EKG) utfördes med sex standardavledningar och med hunden i högerlateral position.

Hjärtultraljud

Hjärtultraljud utfördes på osederade hundar i höger- och vänsterlateral position. Transthorakal ekokardiografi utfördes med 5,0–9,2 MHz phased-array avgivare (EPIQ 7G, Philips Ultrasound, Bothell, WA, US) under simultan elektrokardiografi. Mätningar utfördes på tre följande hjärtcykler och medelvärde användes för statistiska analyser. Mätning av vänster förmaks diameter och aortas diameter för att få dess kvot (LA/Ao) utfördes i högerlateral parasternal kortaxelvy (Hansson *et al.* 2002). Vänster kammars dimensioner mättes med både två-dimensionella bilder och M-mode via högerlateral parasternal lång- och kortaxelvy (Dukes-McEwan *et al.* 2003; Bonagura & Visser 2022; Wess 2022). Vänster kammars inre diameter i end-diastole (LVIDd) och end-systole (LVIDs) normaliserades mot kroppsvikt (LVIDDn och LVIDSn) med Cornells formel (Cornell *et al.* 2004). Mätning av vänster kammars fractional shortening (LV FS %) gjordes via högerlateral parasternal kortaxelvy. E-point septal separation (EPSS) mättes via högerlateral parasternal långaxelvy. Normalisering av EPSS utfördes mot kroppsvikt (EPSSn) genom följande formel: $EPSS/[kroppsvikt (kg)]^{0,33}$. (Cornell *et al.* 2004; Tidholm *et al.* 2015). Mitralisinsufficiens bedömdes subjektivt utifrån arean av regurgitation jämfört med arean av vänster förmak (Pedersen *et al.* 1996; Olsen *et al.* 2003; Boon 2011). Eventuella påvisande av myxomatös klaffdegeneration klassificerades enligt ACVIM consensus statement (Keene *et al.* 2019).

Statistisk analys

Statistiska analyser utfördes med kommersiellt tillgänglig mjukvara (JMP Pro v. 16.0.0, Cary, NC, USA). P-värden <0,05 ansågs statistiskt signifikanta. Variansanalys (ANOVA) utfördes för att undersöka skillnader i medelvärde och varians mellan konstruerade fodergrupper för givna variabler. Vid påvisad statistisk signifikans utfördes post hoc-tester, Fischer LSD eller Tukeys HSD baserat på antalet

konstruerade fodergrupper, för att visa vilka eventuella variabler som var signifikanta.

Etiskt godkännande

Denna studie var godkänd av djurförsöksetiska nämnden i Stockholm, Sverige (5.8.18-01548/2017, 5.8.18-21508/2021, och 5.8.18-04682/2020).

4. Resultat

I studien deltog totalt 34 hundar. Fodergrupp A består av foder A1 och A2 på grund av liknande aminosyrainnehåll och består av 13 hundar. I denna grupp var följande raser representerade; borderterrier (n=1), dalmatiner (n=5), engelsk springer spaniel (n=1), grand danois (n=2), pointer (n=1), skotsk hjorthund (n=1), korthårig tax (n=1) och tibetansk spaniel (n=1). Alla dessa utfodrades med foder A1 förutom den engelska springer spanieln som utfodrades med foder A2. Det var sex hundar som utfodrades med foder B och hade följande rasrepresentation; dalmatiner (n=3), saluki (n=1) och skotsk hjorthund (n=2). Foder C var dieten för åtta hundar med följande rasfördelning; akita (n=1), borzoi (n=6) och saluki (n=1). Slutligen var foder D utfodrat till sju individer av följande raser; borzoi (n=2) långhårig chihuahua (n=2), dalmatiner (n=1) och irländsk varghund (n=2). Inga skillnader kunde påvisas med hänseende till foderproducent varpå resultat ges för varje foder separat.

Alla undersökningar utfördes fullständigt förutom EKG på en individ då hundens temperament ej tillät detta. Individen exkluderas dock inte då simultant EKG vid hjärtultraljud ej visade på några avvikelser.

Foder

Resultat från foderanalyserna presenteras i tabell 2.

Tabell 2: Taurin-, metionin- och cysteininnehåll i fem utvalda foder.

Foderbeteckning		Taurin	Metionin	Cystein + cystine
		(mg/100g)	(mg/100g)	(mg/100g)
A	1	4,99	268	275
	2	5,03	225	252
B		9,52	377	351
C		16,2	414	366
D		36,2	309	374

Demografi

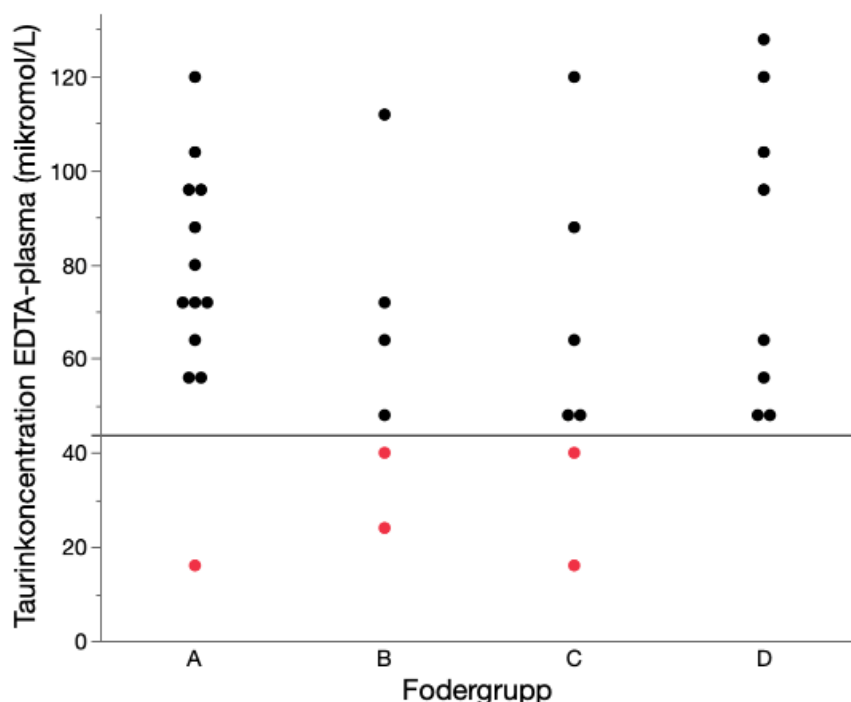
Grupperna skiljde sig inte signifikant i ålder, vikt, BCS eller tid på diet innan deltagande i studien. Demografiska uppgifter presenteras i tabell 3.

Tabell 3: Demografiska medelvärden, intervall och standardavvikelse för respektive grupp och vid binära data andelen av respektive grupp. Värden som delar samma exponent skiljer sig inte signifikant vid gruppvisa jämförelser.

	Fodergrupp A (n=13)		Fodergrupp B (n=6)		Fodergrupp C (n=7)		Fodergrupp D (n=8)	
Variabel	Medelvärde	Std	Medelvärde	Std	Medelvärde	Std	Medelvärde	Std
Ålder (år)	5,4 ^a (1,8–10,5)	3,0	5,5 ^a (2,2–7,6)	2,6	6,6 ^a (4,1–10,5)	2,6	5,5 ^a (2,5–8,5)	1,9
Vikt (kg)	32,1 ^a (8,0–81,4)	22,7	29,6 ^a (25,0–38,8)	5,6	34,8 ^a (3,0–68,0)	25,9	38,1 ^a (22,6–52,0)	8,8
Tid på diet (månader)	22 ^a (3–48)	14	52 ^b (18–72)	27	40 ^{ab} (18–58)	16	41 ^{ab} (6–60)	21
	Procentandel		Procentandel		Procentandel		Procentandel	
Hane (%)	62 ^a (n=8)		0 ^b (n=0)		43 ^a (n=3)		50 ^a (n=4)	
Kastrerad (%)	23 ^a (n=3)		0 ^a (n=0)		0 ^a (n=0)		0 ^a (n=0)	
BCS (4-5/6-9) (%)	8/4 ^a (62/38)		5/1 ^a (83/17)		5/2 ^a (71/29)		7/1 ^a (87,5/12,5)	

Taurin

Fem hundar hade taurinkoncentrationer i EDTA-plasma <44 µmol/L och därmed onormalt låga taurinkoncentrationer. En av dessa var av rasen engelsk springer spaniel (15,98 µmol/L) och utfodrades med foder A2. Två andra utfodrades med diet B varav en tillhörde hundrasen skotsk hjorthund (23,97 µmol/L) och en annan dalmatiner (39,95 µmol/L). Två hundar utfodrade med foder C hade även onormalt låga taurinkoncentrationer, dels en borzoi (39,95 µmol/L) och en irländsk varghund (15,98 µmol/L). Ingen statistisk signifikans med avseende på skillnad i medelvärde av taurinkoncentrationer i EDTA-plasma kunde påvisas mellan de två foderproducenterna eller fodergrupperna. Det påvisades inte heller någon association mellan taurinkoncentrationer i plasma till kroppsvikt, BCS eller ålder. Uppmätta taurinkoncentrationer i EDTA-plasma presenteras i figur 1.



Figur 1: Taurinkoncentration i EDTA-plasma i respektive fodergrupp; A (n=13), B (n=6), C (n=7) och D (n=8). Linje indikerar gränsvärde för normal taurinkoncentration i EDTA-plasma. Röda prickar indikerar hundar med onormalt låga taurinkoncentrationer (n=5)

Blåsljud

I fodergrupp A påvisades ett lindrigt blåsljud (grad I) som inte bedömdes vara av patologiskt ursprung och ett måttligt (grad II) blåsljud som relaterade till DCM-fenotyp. Två måttliga blåsljud (grad II) auskulterades i fodergrupp C och relaterade till mitralisinsufficiens och dessa hundar bedömdes vara i ACVIM stadie B1 av myxomatös klaffdegeneration och inkluderades fortsatt i studien då ingen remodellering av deras hjärtan skett.

EKG

En hund i fodergrupp A hade enstaka ventrikulära extraslag, men ingen onormalt låg taurinkoncentration i blod eller ekokardiografiska förändringar. Den tidigare nämnda hunden, som det ej utfördes EKG på, tillhörde fodergrupp A. En irländsk varghund i fodergrupp C hade ett högersidigt skänkelblock och låg taurinkoncentration i plasma.

Ekokardiografi

Tabell 4 visar ekokardiografiska variabler för respektive fodergrupp. Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna för dessa variabler.

Tabell 4: Medelvärden, standardavvikelser och intervall av ekokardiografiska parametrar för respektive grupp. Värden som delar samma exponent skiljer sig inte signifikant vid gruppvisa jämförelser.

	Fodergrupp A (n=13)		Fodergrupp B (n=6)		Fodergrupp C (n=7)		Fodergrupp D (n=8)	
	Medelvärde	Std	Medelvärde	Std	Medelvärde	Std	Medelvärde	Std
LVIDD	4,4 ^a	0,3	4,8 ^a	0,4	3,9 ^a	0,4	4,7 ^a	0,4
(cm)	(2,6–7,1)		(4,1–5,5)		(1,85–4,89)		(4,02–6,22)	
LVIDDn	1,67 ^a	0,25	1,77 ^a	0,14	1,48 ^a	0,13	1,65 ^a	0,3
	(1,34–2,02)		(1,59–1,97)		(1,34–1,67)		(1,32–2,13)	
LVIDS	3,0 ^a	0,9	3,4 ^a	0,5	2,7 ^a	1,0	3,3 ^a	0,4
(cm)	(1,62–4,7)		(2,5–3,9)		(1,21–3,51)		(2,90–4,03)	
LVIDSn	1,07 ^a	0,19	1,17 ^a	0,17	0,90 ^a	0,07	1,00 ^a	0,2
	(0,83–1,34)		(0,89–1,40)		(0,86–1,07)		(0,85–1,38)	
FS (%)	32,1 ^a	4,6	29,2 ^a	5,8	32,0 ^a	3,6	31,3 ^a	3,6
	(20,3–38,5)		(25,9–40,3)		(26,6–44,7)		(25,7–37,0)	
LA: Ao	1,27 ^a	0,08	1,26 ^a	0,13	1,26 ^a	0,12	1,22 ^a	0,11
	(1,16–1,43)		(1,08–1,49)		(1,11–1,38)		(1,05–1,37)	
EPSS	0,48 ^a	0,26	0,45 ^a	0,10	0,43 ^a	0,17	0,50 ^a	0,11
(cm)	(0,2–1,0)		(0,3–0,6)		(0,3–0,7)		(0,4–0,6)	
EPSSn	0,15 ^a	0,06	0,14 ^a	0,03	0,15 ^a	0,05	0,15 ^a	0,03
	(0,10–0,31)		(0,10–0,18)		(0,09–0,21)		(0,11–0,21)	

Subklinisk systolisk dysfunktion

En 10 årig kastad dalmatinerhane i fodergrupp A presenterade med ett måttligt blåsljud och subklinisk DCM. Hundens LV hade utökade dimensioner: LVIDDSn uppmättes till 1,34 och LVIDDn till 1,81. Diagnosen stöds även av en kraftigt ökad EPSS på 1,0 cm. Hundens systoliska funktion bedöms som nedsatt då FS % var 20,3 % och värden <20-25 % anses indikativt för systolisk dysfunktion och delkriterie för diagnosen DCM (Wess 2022). Hundens taurinkoncentration i EDTA-plasma var 55,93 µmol/L varpå onormalt låg taurinkoncentration ej var säkerställd. Dessa fynd föranledde initiering av medicinsk behandling med pimobendan.

5. Diskussion

Denna studie har visat att låga taurinkoncentrationer förekommer i blodet hos en variation av hundraser utfodrade med dieter innehållande förhållandevis låga koncentrationer av taurin, cystein och metionin. Vissa hundar i fodergrupp A, B och C hade onormalt låga taurinkoncentrationer, men ingen av hundarna i fodergrupp D. Detta foder innehöll mer än dubbelt så hög taurinkoncentration än andra studerade foder. Den uppmätta taurinkoncentrationen i EDTA-plasma från hundarna inom fodergrupperna visade på en förhållandevis stor spridning. Generellt förelåg spridningen inom den lägre normalreferensen. Då skillnaden i aminosyriannehåll mellan fodren är låg och spridningen av taurinkoncentrationen i blodet inom grupperna var stor, kunde denna studie inte påvisa att fodrens innehåll av taurin, cystein och metionin orsakar förekomsten av onormalt låga taurinkoncentrationer hos hund. Utifrån foderselektionen i denna studie och tidigare publicerade normalreferensintervall, har hundar som utfodras med de utvalda dieterna en högre risk att utveckla onormalt låga taurinkoncentrationer (Kramer *et al.* 1995; Elliott *et al.* 2000; Delaney *et al.* 2003; Backus *et al.* 2006; Ontiveros *et al.* 2020; Wesselowski *et al.* 2022). Däremot finns det brister i de normalreferenser som finns tillgängliga, vilket diskuterats tidigare i litteraturöversikten.

Flertalet faktorer kan tänkas påverka den förhållandevis stora spridningen av taurinkoncentration i EDTA-plasma inom de olika fodergrupperna. En anledning kan vara dietvariationer inom populationerna. De hundar som rekryterats var utvalda då given information indikerade att de hade liknande typ av utfodring utan större avvikelser. Detta antagande var baserat på djurägarinformation, vilket introducerade felkällor som kunde givit upphov till en ökad spridning inom studiepopulationen, som till exempel proportionerna av foder och diverse hundgodis. En annan anledning kan vara en genetisk variation samt andra individvariationer som påverkar upptag, metabolism, mikrobiom, syntes och exkretion av svavelinnehållande aminosyror. Det är även visat att det finns ett samband mellan ökad kroppsvikt och minskat behov av totalt intag av metaboliserbar energi (Ko *et al.* 2007; Vollmar *et al.* 2013). Därmed intar hundar med en högre kroppsvikt utfodrade med samma diet, ofta en lägre mängd svavelinnehållande aminosyror per kg kroppsvikt. Utöver detta har det även vid ökad kroppsvikt påvisats en minskad endogen taurinsyntes per kroppsviktsenhet hos vissa raser. Detta samband var inte

möjligt att påvisa i denna studie, men det skulle kunna påverka spridningen av uppmätta taurinkoncentrationer i EDTA-plasma.

Denna studie kunde inte påvisa någon signifikant skillnad mellan olika inkluderade foder eller foderproducenter i relation till taurinkoncentrationer i EDTA-plasma. Det är visat att produktionsmetoden påverkar tillgängligheten av nutritionella ämnen i foder. Exempelvis kan otillräcklig upphettning ge en bristfällig reduktion av antinutritionella ämnen (Patterson *et al.* 2017) och allt för hög temperatur kan minska mängden tillgängliga aminosyror (Teodorowicz *et al.* 2017). Det är möjligt att de två foderproducenternas tillverkningsprocesser innebar en liknande systematisk påverkan av provresultaten, varför ingen signifikans kunde påvisas. Detta är emellertid svårt att utvärdera vidare då mer detaljerad information rörande tillverkningsprocesserna ej är publikt tillgängliga.

Ingen av hundarna med påvisad onormalt låga taurinkoncentrationer diagnosticerades med DCM. Detta skulle kunna förklaras av att det saknas andra nödvändiga faktorer för att de ska utveckla en DCM-fenotyp. Dessa andra eventuella nödvändiga faktorer skulle exempelvis kunna vara genetiska anlag, varför prov från studiepopulationen sparats för eventuella framtida analyser. Denna studiedesign är dessutom beroende av hur snabbt DCM utvecklas vid onormalt låga taurinkoncentrationer. Endast friska individer inkluderades i denna studie och därmed kan denna studiedesign endast påvisa sambandet från och med initial remodelering av hjärtat tills klinisk hjärtsvikt uppstår. I och med detta är en prospektiv studie mer lämpad för att undersöka sambandet mellan onormalt låga taurinkoncentrationer och DCM även om en sådan är tidskrävande och praktiskt svår att genomföra.

På grund av den förhållandevis begränsade studiepopulationen är det inte möjligt att utvärdera om inkluderade raser har olika benägenhet att utveckla onormalt låga taurinkoncentrationer. Däremot kan man göra flertalet intressanta iakttagelser. En av hundarna med onormalt låg taurinkoncentration var en skotsk hjorthund och en annan var en irländsk varghund, vilka båda är raser som är predisponerade för idiopatisk DCM (Monnet *et al.* 1995; Vollmar 2000; Philipp *et al.* 2012). Detta är en indikation att taurinbristinducerad DCM inte bara bör uteslutas för de raser som sällan utvecklar DCM-fenotypen utan även för de raser som är predisponerade för idiopatisk DCM. Den hundras som hade högst deltagande i studien var dalmatiner. Denna ras har i en tidigare fallserie rapporterats utveckla DCM vid utfodring med låg-protein dieter, med syfte att motverka bildningen av uratstenar (Freeman *et al.* 1996). Det finns en möjlighet att dessa individer led av odiagnosticerad taurinbrist vilket föranlett hjärtförändringarna på grund av den restriktiva dieten.

I denna studie är det inte möjligt att dra några djuplodande slutsatser gällande specifika fodermedels roll i utvecklingen av taurinbrist eller diet-orsakad DCM.

Anledningen till detta är att innehållsförteckningarna för foder C och D var otillräckligt detaljerade. Foder C innehåller lamm och ris, vilket är av intresse med tanke på tidigare studiers fynd att denna proteinkälla har en lägre smältbarhet (Johnson *et al.* 1998) och att fiberinnehållet av ris eventuellt kan orsaka ett minskat upptag av taurin (Stratton-Phelps *et al.* 2002; Backus *et al.* 2003; Delaney *et al.* 2003; Fascetti *et al.* 2003). Majoriteten av fodrets primära animaliska proteinkälla och spannmålskomponent är dock av odefinierat ursprung. Detta innebär att den eventuella inverkan som lamm och ris-foder har på upptaget av taurin och andra svavelinnehållande aminosyror blir svårtolkad. Utöver detta finns det antagligen ett samband mellan hundars specifika mikrobiom och upptag av aminosyror, vilket kräver vidare forskning (Smith *et al.* 2022)

För tillfället är det ej känt hur låga taurinkoncentrationerna behöver vara, eller hur länge dessa måste föreligga, för att hundar ska utveckla en DCM-fenotyp. Det är dock värt att notera att de hundar som hade taurinkoncentrationer i EDTA-plasma <44 µmol/L har utfodrats med dessa dieter under en längre tid. Majoriteten av de individer som hade onormalt låga taurinkoncentrationer i plasma utfodrades med respektive diet i flertalet år. Detta är en indikation på att vissa individer antagligen kan vara utsatta för onormalt låga taurinkoncentrationer under en längre tid utan att utveckla tydliga sjukdomstecken. Då endast en blodprovstagning utförts vet vi dock inte hur dessa hundars taurinkoncentrationer i plasma varierat över hela utfodringsperioden.

Inga signifikanta skillnader kunde påvisas i de ekokardiografiska variablerna mellan de olika fodergrupperna. Detta kan bero på att skillnaderna i effekt mellan fodren var för liten för att ge påvisbara förändringar i denna begränsade studiepopulation. Selektionen av kliniskt friska hundar utesluter hundar med kraftiga hjärtförändringar, vilket gör att denna studie har mindre möjlighet att utvärdera detta. I denna mindre population kan vi ej utesluta eller påvisa en eventuell påverkan av taurinstatus på ekokardiografiska variabler hos kliniskt friska hundar.

Det finns flertalet utmaningar med den kliniska forskningen inom detta område. Diagnosen taurinbristinducerad DCM ställs med säkerhet genom ekokardiografiska förändringar av DCM-fenotyp i kombination med en uppmätt taurinbrist (McCauley *et al.* 2020). Därefter krävs en reversering av ekokardiografiska förändringar vid taurinsupplementering för att utesluta idiopatisk DCM som är en differentialdiagnos. Det krävs att individen i fråga är tillräckligt kliniskt stabil för att taurinsupplementering ska hinna ge effekt och den tid som krävs för detta är ej känd. Den kliniska situationen medför även flertalet andra faktorer att beakta. Då hundar i hjärtsvikt potentiellt ges flera mediciner, blir jämförelser av olika utfall svåra att utföra. Denna situation kompliceras ytterligare genom att det inte finns vedertagna referensintervall för taurinkoncentrationer i blodet hos hund och om

dessa skiljer sig mellan olika hundraser. De fåtal studier som utförts hittills indikerar emellertid att detta inte är nödvändigt (Kramer *et al.* 1995; Wesselowski *et al.* 2022). Ekonomiska prioriteringar i studiedesigner orsakar även att väldigt få studier analyserar taurinkoncentrationerna i både helblod och plasma, vilket är problematiskt då risker för felaktig provhantering ej kontrolleras (Kiström *et al.* 2022).

Dalmatinerhanen som uppvisade subklinisk systolisk dysfunktion hade inte taurinbrist, och uppvisade ett lågt värde inom normalreferensintervall. Då denna hund påvisades ha hjärtförändringar förenligt med DCM-fenotyp är en kompletterande analys av hepariniserat helblod indicerat för att med större säkerhet utesluta taurinbrist. En prospektiv studie med möjlighet att följa ekokardiografiska variabler över tid för en definitiv diagnos hade givit ytterligare intressant information. Detta var dock inte möjligt i denna studiedesign.

Denna studie visade på att onormalt låga taurinkoncentrationer förekommer hos olika raser vid utfodring med dieter innehållande låga halter av svavelinnehållande aminosyror. Spridningen inom fodergrupperna indikerar att den individuella förmågan att upprätthålla normala nivåer av taurin i blodet vid utfodring med samma diet är högst variabel hos hund. Dessa resultat indikerar därmed att kommersiella hundfoder kan vara bristfälliga i sitt innehåll av svavelinnehållande aminosyror, vilket kan påverka taurinstatusen hos hund. Studiedesignen gav begränsade möjligheter att undersöka kopplingen mellan onormalt låga taurinkoncentrationer och DCM, men det gick att påvisa att det finns individer som troligen haft onormalt låga taurinkoncentrationer under en längre tid utan ekokardiografiska förändringar. Det krävs vidare forskning på foder med större skillnader i svavelinnehållande aminosyror för att kunna påvisa en eventuell koppling mellan fodrets innehåll och onormalt låga taurinkoncentrationer hos hund.

Referenser

- Adin, D., DeFrancesco, T.C., Keene, B., Tou, S., Meurs, K., Atkins, C., Aona, B., Kurtz, K., Barron, L. & Saker, K. (2019). Echocardiographic phenotype of canine dilated cardiomyopathy differs based on diet type. *Journal of Veterinary Cardiology*, 21, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.11.002>
- Alroy, J., Rush, J.E., Freeman, L., Amarendhra Kumar, M.S., Karuri, A., Chase, K. & Sarkar, S. (2000). Inherited infantile dilated cardiomyopathy in dogs: Genetic, clinical, biochemical, and morphologic findings. *American Journal of Medical Genetics*, 95 (1), 57–66. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20001106\)95:1<57::AID-AJMG12>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20001106)95:1<57::AID-AJMG12>3.0.CO;2-O)
- Alroy, J., Rush, J.E. & Sarkar, S. (2005). Infantile dilated cardiomyopathy in Portuguese water dogs: Correlation of the autosomal recessive trait with low plasma taurine at infancy. *Amino Acids*, 28 (1), 51–56. <https://doi.org/10.1007/s00726-004-0149-6>
- Anantharaman-Barr, G., Ballèvre, O., Gicquello, P., Bracco-Hammer, I., Vuichoud, J., Montigon, F. & Fern, E. (1994). Fecal bile acid excretion and taurine status in cats fed canned and dry diets. *The Journal of Nutrition*, 124, 2546S-2551S. https://doi.org/10.1093/jn/124.suppl_12.2546S
- Asagi, K., Nakayama, M., Kobayashi, M., Awata, S., Nakayama, K. & Kodama, H. (1996). Content of sulfur amino acids and vitamin B6 and related enzyme activities in rats with chronic renal failure fed a high methionine diet. *Nephron*, 74 (1), 175–182. <https://doi.org/10.1159/000189298>
- Backus, R.C., Cohen, G., Pion, P.D., Good, K.L., Rogers, Q.R. & Fascetti, A.J. (2003). Taurine deficiency in Newfoundlands fed commercially available complete and balanced diets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223 (8), 1130–1136. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.1130>
- Backus, R.C., Ko, K.S., Fascetti, A.J., Kittleson, M.D., MacDonald, K.A., Maggs, D.J., Berg, J.R. & Rogers, Q.R. (2006). Low plasma taurine concentration in Newfoundland dogs is associated with low plasma methionine and cyst(e)ine concentrations and low taurine synthesis. *The Journal of Nutrition*, 136 (10), 2525–2533. <https://doi.org/10.1093/jn/136.10.2525>
- Baliou, S., Adamaki, M., Ioannou, P., Pappa, A., Panayiotidis, M.I., Spandidos, D.A., Christodoulou, I., Kyriakopoulos, A.M. & Zoumpourlis, V. (2021). Protective role of taurine against oxidative stress (Review). *Molecular Medicine Reports*, 24 (2), 605. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12242>

- Bélanger, M.C., Ouellet, M., Queney, G. & Moreau, M. (2005). Taurine-deficient dilated cardiomyopathy in a family of Golden Retrievers. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41 (5), 284–291. <https://doi.org/10.5326/0410284>
- Bonagura, J.D. & Visser, L.C. (2022). Echocardiographic assessment of dilated cardiomyopathy in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 40, 15–50. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.08.004>
- Boon, J.A. (2011). *Veterinary Echocardiography*. John Wiley & Sons.
- Cline, M.G., Burns, K.M., Coe, J.B., Downing, R., Durzi, T., Murphy, M. & Parker, V. (2021). 2021 AAHA Nutrition and weight management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 57 (4), 153–178. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7232>
- Cornell, C.C., Kittleson, M.D., Della Torre, P., Häggström, J., Lombard, C.W., Pedersen, H.D., Vollmar, A. & Wey, A. (2004). Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18 (3), 311–321. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<311:ASOMCM>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<311:ASOMCM>2.0.CO;2)
- Delaney, S.J., Kass, P.H., Rogers, Q.R. & Fascetti, A.J. (2003). Plasma and whole blood taurine in normal dogs of varying size fed commercially prepared food. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 87 (5–6), 236–244. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0396.2003.00433.x>
- Dickinson, A.E., Rozanski, E.A. & Rush, J.E. (2007). Reversible myocardial depression associated with sepsis in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21 (5), 1117–1120. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03074.x>
- Dolan, L.C., Matulka, R.A. & Burdock, G.A. (2010). Naturally occurring food toxins. *Toxins*, 2 (9), 2289–2332. <https://doi.org/10.3390/toxins2092289>
- Donadelli, R.A., Pezzali, J.G., Oba, P.M., Swanson, K.S., Coon, C., Varney, J., Pendlebury, C. & Shoveller, A.K. (2020). A commercial grain-free diet does not decrease plasma amino acids and taurine status but increases bile acid excretion when fed to Labrador Retrievers. *Translational Animal Science*, 4 (3), txaa141. <https://doi.org/10.1093/tas/txaa141>
- Dukes-McEwan, J., Borgarelli, M., Tidholm, A., Vollmar, A.C. & Häggström, J. (2003). Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5 (2), 7–19. [https://doi.org/10.1016/S1760-2734\(06\)70047-9](https://doi.org/10.1016/S1760-2734(06)70047-9)
- Dutton, E. & Lopez-Alvarez, J. (2018). An update on canine cardiomyopathies - is it all in the genes? *Journal of Small Animal Practice*, 59 (8), 455–464. <https://doi.org/10.1111/jsap.12841>
- Eberhard, J. & Wess, G. (2020). The prevalence of atrial premature complexes in healthy Doberman Pinschers and their role in the diagnosis of occult dilated cardiomyopathy. *The Veterinary Journal*, 259–260, 105475. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105475>
- Eksell, P., Häggström, J., Kvart, C. & Karlsson, Å. (1994). Thrombocytopenia in the cavalier King Charles spaniel. *Journal of Small Animal Practice*, 35 (3), 153–155. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1994.tb03921.x>

- Eldemire, R., Mestroni, L. & Taylor, M.R.G. (2024). Genetics of dilated cardiomyopathy. *Annual Review of Medicine*, 75 (1), null. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052422-020535>
- Elliott, D.A., Marks, S.L., Cowgill, L.D., Kass, P.H. & Rogers, Q.R. (2000). Effect of hemodialysis on plasma amino acid concentrations in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61 (8), 869–873. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.869>
- Eurofins (2023). *Testing Pet food products*. Eurofins Scientific. <https://www.eurofins.dk/vitamin/our-services/pet-food-animal-fish-feed/pet-food-products/> [2023-12-09]
- Fascetti, A.J., Reed, J.R., Rogers, Q.R. & Backus, R.C. (2003). Taurine deficiency in dogs with dilated cardiomyopathy: 12 cases (1997-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223 (8), 1137–1141. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.1137>
- Ford, J., McEndaffer, L., Renshaw, R., Molesan, A. & Kelly, K. (2017). Parvovirus infection is associated with myocarditis and myocardial fibrosis in young dogs. *Veterinary Pathology*, 54 (6), 964–971. <https://doi.org/10.1177/0300985817725387>
- Freeman, L.M., Michel, K.E., Brown, D.J., Kaplan, P.M., Stamoulis, M.E., Rosenthal, S.L., Keene, B.W. & Rush, J.E. (1996). Idiopathic dilated cardiomyopathy in Dalmatians: nine cases (1990-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209 (9), 1592–1596
- Freeman, L.M., Stern, J.A., Fries, R., Adin, D.B. & Rush, J.E. (2018). Diet-associated dilated cardiomyopathy in dogs: what do we know? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253 (11), 1390–1394. <https://doi.org/10.2460/javma.253.11.1390>
- Freid, K.J., Freeman, L.M., Rush, J.E., Cunningham, S.M., Davis, M.S., Karlin, E.T. & Yang, V.K. (2021). Retrospective study of dilated cardiomyopathy in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35 (1), 58–67. <https://doi.org/10.1111/jvim.15972>
- Galatola, G., Jazrawi, R.P., Bridges, C., Joseph, A.E.A. & Northfield, T.C. (1991). Direct measurement of first-pass ileal clearance of a bile acid in humans. *Gastroenterology*, 100 (4), 1100–1105. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90288-V](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90288-V)
- Garnier, S., Harakalova, M., Weiss, S., Mokry, M., Regitz-Zagrosek, V., Hengstenberg, C., Cappola, T.P., Isnard, R., Arbustini, E., Cook, S.A., van Setten, J., Calis, J.J.A., Hakonarson, H., Morley, M.P., Stark, K., Prasad, S.K., Li, J., O'Regan, D.P., Grasso, M., Müller-Nurasyid, M., Meitinger, T., Empana, J.-P., Strauch, K., Waldenberger, M., Marguiles, K.B., Seidman, C.E., Kararigas, G., Meder, B., Haas, J., Boutouyrie, P., Lacolley, P., Jouven, X., Erdmann, J., Blankenberg, S., Wichter, T., Ruppert, V., Tavazzi, L., Dubourg, O., Roizes, G., Dorent, R., de Groote, P., Fauchier, L., Trochu, J.-N., Aupetit, J.-F., Bilinska, Z.T., Germain, M., Völker, U., Hemerich, D., Raji, I., Bacq-Daian, D., Proust, C., Remior, P., Gomez-Bueno, M., Lehnert, K., Maas, R., Olaso, R., Saripella, G.V., Felix, S.B., McGinn, S., Duboscq-Bidot, L., van Mil, A., Besse, C., Fontaine, V., Blanché, H., Ader, F., Keating, B., Curjol, A., Bolland, A., Komajda, M., Cambien, F., Deleuze, J.-F., Dörr, M., Asselbergs, F.W., Villard, E., Trégouët, D.-A. & Charron, P. (2021). Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes

- 3p25.1 and 22q11.23. *European Heart Journal*, 42 (20), 2000–2011.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab030>
- Gray, K., Alexander, L.G., Staunton, R., Colyer, A., Watson, A. & Fascetti, A.J. (2016). The effect of 48-hour fasting on taurine status in healthy adult dogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 100 (3), 532–536. <https://doi.org/10.1111/jpn.12378>
- Guglielmini, C., Valente, C., Romito, G., Mazzoldi, C., Baron Toaldo, M., Goncalves Sousa, M., Wolf, M., Beluque, T., Domenech, O., Patata, V., Porciello, F., Ferrari, P., Caivano, D., Contiero, B. & Poser, H. (2023). Risk factors for atrial fibrillation in dogs with dilated cardiomyopathy. *Frontiers in Veterinary Science*, 10.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2023.1183689> [2023-11-28]
- Haimovitz, D., Vereb, M., Freeman, L., Goldberg, R., Lessard, D., Rush, J. & Adin, D. (2022). Effect of diet change in healthy dogs with subclinical cardiac biomarker or echocardiographic abnormalities. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36 (3), 1057–1065. <https://doi.org/10.1111/jvim.16416>
- Han, X., Patters, A.B., Jones, D.P., Zelikovic, I. & Chesney, R.W. (2006). The taurine transporter: mechanisms of regulation. *Acta Physiologica*, 187 (1–2), 61–73.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2006.01573.x>
- Hansson, K., Häggström, J., Kvart, C. & Lord, P. (2002). Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and m-mode echocardiography in Cavalier King Charles Spaniels with and without left atrial enlargement. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43 (6), 568–575. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2002.tb01051.x>
- Harrison, M., Thomas, G., Gilham, M., Gray, K., Colyer, A. & Allaway, D. (2020). Short-term determination and long-term evaluation of the dietary methionine requirement in adult dogs. *British Journal of Nutrition*, 123 (12), 1333–1344.
<https://doi.org/10.1017/S0007114520000690>
- Hayes, K.C., Carey, R.E. & Schmidt, S.Y. (1975). Retinal degeneration associated with taurine deficiency in the cat. *Science (New York, N.Y.)*, 188 (4191), 949–951.
<https://doi.org/10.1126/science.1138364>
- Hickman, M.A., Bruss, M.L., Morris, J.G. & Rogers, Q.R. (1992). Dietary protein source (soybean vs. casein) and taurine status affect kinetics of the enterohepatic circulation of taurocholic acid in cats. *The Journal of Nutrition*, 122 (4), 1019–1028.
<https://doi.org/10.1093/jn/122.4.1019>
- Hirahara, A.M., Khan, M.S., Ishidoya, Y., Smego, D., Roman, O., Ranjan, R., Krueger, L., Hoareau, G., Selzman, C.H. & Dossdall, D.J. (2024). Canine model of ischemia-induced ventricular tachycardia. *The Journal of Surgical Research*, 293, 196–203.
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.09.003>
- IDEXX Laboratories (2023). *Tests und Services*. [Faktablad]. IDEXX Laboratories, Germany. <https://www.idexx.de/de/veterinary/reference-laboratories/tests-and-services/#menu> [2023-12-07]
- Johnson, M.L., Parsons, C.M., Fahey, G.C., Jr., Merchen, N.R. & Aldrich, C.G. (1998). Effects of species raw material source, ash content, and processing temperature on amino acid digestibility of animal by-product meals by cecectomized roosters and

ileally cannulated dogs. *Journal of Animal Science*, 76 (4), 1112–1122.
<https://doi.org/10.2527/1998.7641112x>

- Kaplan, J.L., Stern, J.A., Fascetti, A.J., Larsen, J.A., Skolnik, H., Peddle, G.D., Kienle, R.D., Waxman, A., Cocchiaro, M., Gunther-Harrington, C.T., Klose, T., LaFauci, K., Lefbom, B., Lamy, M.M., Malakoff, R., Nishimura, S., Oldach, M., Rosenthal, S., Stauthammer, C., O’Sullivan, L., Visser, L.C., William, R. & Ontiveros, E. (2018). Taurine deficiency and dilated cardiomyopathy in golden retrievers fed commercial diets. *PLoS ONE*, 13 (12), e0209112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209112>
- Keene, B.W., Atkins, C.E., Bonagura, J.D., Fox, P.R., Häggström, J., Fuentes, V.L., Oyama, M.A., Rush, J.E., Stepien, R. & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33 (3), 1127–1140.
<https://doi.org/10.1111/jvim.15488>
- Kim, S.W., Morris, J.G. & Rogers, Q.R. (1995). Dietary soybean protein decreases plasma taurine in cats. *The Journal of Nutrition*, 125 (11), 2831–2837.
<https://doi.org/10.1093/jn/125.11.2831>
- Kim, S.W., Rogers, Q.R. & Morris, J.G. (1996a). Dietary antibiotics decrease taurine loss in cats fed a canned heat-processed diet. *The Journal of Nutrition*, 126 (2), 509–515.
<https://doi.org/10.1093/jn/126.2.509>
- Kim, S.W., Rogers, Q.R. & Morris, J.G. (1996b). Maillard reaction products in purified diets induce taurine depletion in cats which is reversed by antibiotics. *The Journal of Nutrition*, 126 (1), 195–201. <https://doi.org/10.1093/jn/126.1.195>
- Kittleson, M.D., Keene, B., Pion, P.D. & Loyer, C.G. (1997). Results of the Multicenter Spaniel Trial (MUST): Taurine-and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American Cocker Spaniels with decreased plasma taurine concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11 (4), 204–211. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00092.x>
- Ko, K.S., Backus, R.C., Berg, J.R., Lane, M.W. & Rogers, Q.R. (2007). Differences in taurine synthesis rate among dogs relate to differences in their maintenance energy requirement. *The Journal of Nutrition*, 137 (5), 1171–1175.
<https://doi.org/10.1093/jn/137.5.1171>
- Ko, K.S. & Fascetti, A.J. (2016). Dietary beet pulp decreases taurine status in dogs fed low protein diet. *Journal of Animal Science and Technology*, 58, 29.
<https://doi.org/10.1186/s40781-016-0112-6>
- Kong, Q., Gu, J., Lu, R., Huang, C., Hu, X., Wu, W. & Lin, D. (2022). NMR-based metabolomic analysis of sera in mouse models of CVB3-induced viral myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Biomolecules*, 12 (1), 112.
<https://doi.org/10.3390/biom12010112>
- Kramer, G.A., Kittleson, M.D., Fox, P.R., Lewis, J. & Pion, P.D. (1995). Plasma taurine concentrations in normal dogs and in dogs with heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9 (4), 253–258. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb01076.x>

- Kriström, K., Haggstrom, J., Tidholm, A., Yu, J.Z., Fascetti, A. & Ljungvall, I. (2022). Impact of blood tube additives and timing of sampling on blood taurine concentrations in clinically healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 45. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2022.12.003>
- Laidlaw, S., Grosvenor, M. & Kopple, J. (1990). The taurine content of common foodstuffs. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 14 (2), 183–188. <https://doi.org/10.1177/0148607190014002183>
- Li, Q. (2022). Metabolic reprogramming, gut dysbiosis, and nutrition intervention in canine heart disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2022.791754> [2023-09-06]
- Li, W., Yang, J., Lyu, Q., Wu, G., Lin, S., Yang, Q. & Hu, J. (2020). Taurine attenuates isoproterenol-induced H9c2 cardiomyocytes hypertrophy by improving antioxidative ability and inhibiting calpain-1-mediated apoptosis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 469 (1), 119–132. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03733-7>
- Ljungvall, I., Rishniw, M., Porciello, F., Ferasin, L. & Ohad, D.G. (2014). Murmur intensity in small-breed dogs with myxomatous mitral valve disease reflects disease severity. *Journal of Small Animal Practice*, 55 (11), 545–550. <https://doi.org/10.1111/jsap.12265>
- Lourenço, R. & Camilo, M.E. (2002). Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutricion Hospitalaria*, 17 (6), 262–270.
- Mahootchi, E., Raasakka, A., Luan, W., Muruganandam, G., Loris, R., Haavik, J. & Kursula, P. (2021). Structure and substrate specificity determinants of the taurine biosynthetic enzyme cysteine sulphinic acid decarboxylase. *Journal of Structural Biology*, 213 (1), 107674. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2020.107674>
- Mansilla, W.D., Marinangeli, C.P.F., Ekenstedt, K.J., Larsen, J.A., Aldrich, G., Columbus, D.A., Weber, L., Abood, S.K. & Shoveller, A.K. (2019). The association between pulse ingredients and canine dilated cardiomyopathy: addressing the knowledge gaps before establishing causation. *Journal of Animal Science*, 97 (3), 983–997. <https://doi.org/10.1093/jas/sky488>
- Mansilla, W.D., Silva, K.E., Zhu, C., Nyachoti, C.M., Htoo, J.K., Cant, J.P. & de Lange, C.F. (2018). Ammonia-nitrogen added to low-crude-protein diets deficient in dispensable amino acid–nitrogen increases the net release of alanine, citrulline, and glutamate post–splanchnic organ metabolism in growing pigs. *The Journal of Nutrition*, 148 (7), 1081–1087. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy076>
- Mansilla, W.D., Templeman, J.R., Fortener, L. & Shoveller, A.K. (2020). Minimum dietary methionine requirements in Miniature Dachshund, Beagle, and Labrador Retriever adult dogs using the indicator amino acid oxidation technique. *Journal of Animal Science*, 98 (11), skaa324. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa324>
- McCauley, S.R., Clark, S.D., Quest, B.W., Streeter, R.M. & Oxford, E.M. (2020). Review of canine dilated cardiomyopathy in the wake of diet-associated concerns. *Journal of Animal Science*, 98 (6), skaa155. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa155>
- McEwan, J.D. (2000a). Canine dilated cardiomyopathy 1. Breed manifestations and diagnosis. *In Practice*, 22 (9), 520–530. <https://doi.org/10.1136/inpract.22.9.520>

- McEwan, J.D. (2000b). Canine dilated cardiomyopathy 2. Pathophysiology and treatment. *In Practice*, 22 (10), 620–628. <https://doi.org/10.1136/inpract.22.10.620>
- Moise, N.S., Pacioretty, L.M., Kallfelz, F.A., Stipanuk, M.H., King, J.M. & Gilmour, R.F. (1991). Dietary taurine deficiency and dilated cardiomyopathy in the fox. *American Heart Journal*, 121 (2, Part 1), 541–547. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90724-V](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90724-V)
- Monnet, E., Orton, E.C., Salman, M. & Boon, J. (1995). Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9 (1), 12–17. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03266.x>
- Morris, J.G., Rogers, Q.R., Kim, S.W. & Backus, R.C. (1994). Dietary taurine requirement of cats is determined by microbial degradation of taurine in the gut. In: Huxtable, R.J. & Michalk, D. (eds) *Taurine in Health and Disease*. Springer US. 59–70. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1471-2_7
- Nakamura, R.K., Zuckerman, I.C., Yuhas, D.L., Fenty, R.K. & Bianco, D. (2012). Postresuscitation myocardial dysfunction in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22 (6), 710–715. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00821.x>
- Niskanen, J.E., Ohlsson, Å., Ljungvall, I., Drögemüller, M., Ernst, R.F., Dooijes, D., van Deutekom, H.W.M., van Tintelen, J.P., Snijders Blok, C.J.B., van Vugt, M., van Setten, J., Asselbergs, F.W., Petrič, A.D., Salonen, M., Hundi, S., Hörtenhuber, M., Daub, C., Araujo, C.L., Quintero, I.B., Kyöstilä, K., Kaukonen, M., Arumilli, M., Sarviaho, R., Puurunen, J., Sulkama, S., Karjalainen, S., Sukura, A., Syrjä, P., Airas, N., Pekkarinen, H., Kareinen, I., Javela, H.-M., Knuuttila, A., Nordgren, H., Hagner, K., Pääkkönen, T., Iivanainen, A., Krjatskov, K., Ezer, S., Saarinen, A., Katayama, S., Yoshihara, M., Mukarram, A.K., Aljelaify, R.F., Ross, F., Raman, A., Stevens, I., Gusev, O., Bannasch, D., Schoenebeck, J.J., Kere, J., Pyle, W.G., Donner, J., Postma, A.V., Leeb, T., Andersson, G., Hytönen, M.K., Häggström, J., Wiberg, M., Friederich, J., Eberhard, J., Harakalova, M., van Steenbeek, F.G., Wess, G., Lohi, H., & DoGA consortium (2023). Identification of novel genetic risk factors of dilated cardiomyopathy: from canine to human. *Genome Medicine*, 15 (1), 73. <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01221-3>
- Olsen, L.H., Martinussen, T. & Pedersen, H.D. (2003). Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in dachshunds. *Veterinary Record*, 152 (10), 293–297. <https://doi.org/10.1136/vr.152.10.293>
- Ontiveros, E.S., Whelchel, B.D., Yu, J., Kaplan, J.L., Sharpe, A.N., Fousse, S.L., Crofton, A.E., Fascetti, A.J. & Stern, J.A. (2020). Development of plasma and whole blood taurine reference ranges and identification of dietary features associated with taurine deficiency and dilated cardiomyopathy in golden retrievers: A prospective, observational study. *PloS One*, 15 (5), e0233206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233206>
- Pacioretty, L., Hickman, M.A., Morris, J.G. & Rogers, Q.R. (2001). Kinetics of taurine depletion and repletion in plasma, serum, whole blood and skeletal muscle in cats. *Amino Acids*, 21 (4), 417–427. <https://doi.org/10.1007/s007260170006>

- Patterson, C.A., Curran, J. & Der, T. (2017). Effect of processing on antinutrient compounds in pulses. *Cereal Chemistry*, 94 (1), 2–10. <https://doi.org/10.1094/CCHEM-05-16-0144-FI>
- Pedersen, H.D., Kristensen, B. ø., Nørby, B. & Lorentzen, K.A. (1996). Echocardiographic study of mitral valve prolapse in Dachshunds. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 43 (1–10), 103–110. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1996.tb00433.x>
- Pedro, B., Fontes-Sousa, A.P. & Gelzer, A.R. (2020). Canine atrial fibrillation: Pathophysiology, epidemiology and classification. *The Veterinary Journal*, 265, 105548. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105548>
- Pedro, B., Mavropoulou, A., Oyama, M.A., Linney, C., Neves, J., Dukes-McEwan, J., Fontes-Sousa, A.P. & Gelzer, A.R. (2023). Optimal rate control in dogs with atrial fibrillation—ORCA study—Multicenter prospective observational study: Prognostic impact and predictors of rate control. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37 (3), 887–899. <https://doi.org/10.1111/jvim.16666>
- Pezzali, J.G., Shoveller, A.K. & Ellis, J. (2021). Examining the effects of diet composition, soluble fiber, and species on total fecal excretion of bile acids: a meta-analysis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.748803> [2023-09-05]
- Philipp, U., Vollmar, A., Häggström, J., Thomas, A. & Distl, O. (2012). Multiple loci are associated with dilated cardiomyopathy in Irish Wolfhounds. *PloS One*, 7 (6), e36691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036691>
- Pion, P., Kittleson, M., Rogers, Q. & Morris, J. (1987). Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science (New York, N.Y.)*, 237, 764–8. <https://doi.org/10.1126/science.3616607>
- Qi, B., Yamagami, T., Naruse, Y., Sokejima, S. & Kagamimori, S. (1995). Effects of taurine on depletion of erythrocyte membrane Na-K ATPase activity due to ozone exposure or cholesterol enrichment. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 41 (6), 627–634. <https://doi.org/10.3177/jnsv.41.627>
- Quilliam, C., Reis, L.G., Ren, Y., Ai, Y. & Weber, L.P. (2023). Effects of a 28-day feeding trial of grain-containing versus pulse-based diets on cardiac function, taurine levels and digestibility in domestic dogs. *PloS One*, 18 (5), e0285381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285381>
- Quilliam, C., Ren, Y., Morris, T., Ai, Y. & Weber, L.P. (2021). The effects of 7 days of feeding pulse-based diets on digestibility, glycemic response and taurine levels in domestic dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 654223. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.654223>
- Rastogi, P., Dua, A., Attri, S. & Sharma, H. (2018). Hypothyroidism-induced reversible dilated cardiomyopathy. *Journal of Postgraduate Medicine*, 64 (3), 177. https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_154_17
- Reilly, L.M., He, F., Clark, L. & de Godoy, M.R.C. (2021). Longitudinal assessment of taurine and amino acid concentrations in dogs fed a green lentil diet. *Journal of Animal Science*, 99 (11), skab315. <https://doi.org/10.1093/jas/skab315>

- Santilli, R.A., Battaia, S., Perego, M., Tursi, M., Grego, E., Marzufero, C. & Gianella, P. (2017). Bartonella-associated inflammatory cardiomyopathy in a dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19 (1), 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2016.07.005>
- Satoh, H. (1994). Cardioprotective actions of taurine against intracellular and extracellular calcium-induced effects. In: Huxtable, R.J. & Michalk, D. (eds) *Taurine in Health and Disease*. Springer US. 181–196. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1471-2_19
- Schuller-Levis, G.B. & Park, E. (2003). Taurine: new implications for an old amino acid. *FEMS Microbiology Letters*, 226 (2), 195–202. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(03\)00611-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(03)00611-6)
- Simpson, S., Dunning, M.D., Brownlie, S., Patel, J., Godden, M., Cobb, M., Mongan, N.P. & Rutland, C.S. (2016). Multiple genetic associations with Irish Wolfhound dilated cardiomyopathy. *BioMed Research International*, 2016, e6374082. <https://doi.org/10.1155/2016/6374082>
- Singh, P., Banton, S., Raheb, S., Templeman, J.R., Saunders-Blades, J., Kostiuk, D., Kelly, J., Marinangeli, C.PF., Verbrugghe, A., Verton-Shaw, S. & Shoveller, A.K. (2023). The pulse of it: Dietary inclusion of up to 45% whole pulse ingredients with chicken meal and pea starch in a complete and balanced diet does not affect cardiac function, fasted sulfur amino acid status, or other gross measures of health in adult dogs. *The Journal of Nutrition*, 153 (5), 1461–1475. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.03.027>
- Smith, C.E., Parnell, L.D., Lai, C.-Q., Rush, J.E., Adin, D.B., Ordovas, J.M. & Freeman, L.M. (2022). Metabolomic profiling in dogs with dilated cardiomyopathy eating non-traditional or traditional diets and in healthy controls. *Scientific Reports*, 12 (1), 22585. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26322-8>
- Smith, C.E., Parnell, L.D., Lai, C.-Q., Rush, J.E. & Freeman, L.M. (2021). Investigation of diets associated with dilated cardiomyopathy in dogs using foodomics analysis. *Scientific Reports*, 11 (1), 15881. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94464-2>
- Stratton-Phelps, M., Backus, R.C., Rogers, Q.R. & Fascetti, A.J. (2002). Dietary rice bran decreases plasma and whole-blood taurine in cats. *The Journal of Nutrition*, 132 (6), 1745S-1747S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.6.1745S>
- Sturman, J.A., Gargano, A.D., Messing, J.M. & Imaki, H. (1986). Feline maternal taurine deficiency: effect on mother and offspring. *The Journal of Nutrition*, 116 (4), 655–667. <https://doi.org/10.1093/jn/116.4.655>
- Suchodolski, J.S. (2022). Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 50 (Suppl 1), 6–17. <https://doi.org/10.1111/vcp.13031>
- Sukhotnik, I., Aranovich, I., Ben Shahr, Y., Bitterman, N., Pollak, Y., Berkowitz, D., Chepurov, D., Coran, A.G. & Bitterman, A. (2016). Effect of taurine on intestinal recovery following intestinal ischemia-reperfusion injury in a rat. *Pediatric Surgery International*, 32 (2), 161–168. <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3828-3>
- Tan, B., Jiang, D.-J., Huang, H., Jia, S.-J., Jiang, J.-L., Hu, C.-P. & Li, Y.-J. (2007). Taurine protects against low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction by

- the DDAH/ADMA pathway. *Vascular Pharmacology*, 46 (5), 338–345. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2006.11.006>
- Teodorowicz, M., van Neerven, J. & Savelkoul, H. (2017). Food processing: The influence of the Maillard reaction on immunogenicity and allergenicity of food proteins. *Nutrients*, 9 (8), 835. <https://doi.org/10.3390/nu9080835>
- Tidholm, A., Höglund, K., Häggström, J. & Ljungvall, I. (2015). Diagnostic value of selected echocardiographic variables to identify pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29 (6), 1510–1517. <https://doi.org/10.1111/jvim.13609>
- Tôres, C.L., Backus, R.C., Fascetti, A.J. & Rogers, Q.R. (2003). Taurine status in normal dogs fed a commercial diet associated with taurine deficiency and dilated cardiomyopathy. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 87 (9–10), 359–372. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0396.2003.00446.x>
- Tôres, C.L., Biourge, V.C. & Backus, R.C. (2022). Plasma and whole blood taurine concentrations in dogs may not be sensitive indicators of taurine deficiency when dietary sulfur amino acid content is reduced. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 873460. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.873460>
- Trautwein, E. & Hayes, K. (1990). Taurine concentrations in plasma and whole blood in humans: estimation of error from intra- and interindividual variation and sampling technique. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 52 (4), 758–764. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.4.758>
- Trautwein, E.A. & Hayes, K.C. (1995). Plasma and whole blood taurine concentrations respond differently to taurine supplementation (humans) and depletion (cats). *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 34 (2), 137–142. <https://doi.org/10.1007/BF01636947>
- Tricarico, D., Barbieri, M. & Camerino, D.C. (2000). Taurine blocks ATP-sensitive potassium channels of rat skeletal muscle fibres interfering with the sulphonylurea receptor. *British Journal of Pharmacology*, 130 (4), 827–834. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703385>
- Vollmar, A. (2000). The prevalence of cardiomyopathy in the Irish wolfhound: a clinical study of 500 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36 (2), 125–132. <https://doi.org/10.5326/15473317-36-2-125>
- Vollmar, A.C., Fox, P.R., Servet, E. & Biourge, V. (2013). Determination of the prevalence of whole blood taurine in Irish wolfhound dogs with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 15 (3), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2013.03.005>
- Washizu, T., Ikenaga, H., Washizu, M., Ishida, T., Tomoda, I. & Kaneko, J.J. (1990). Bile acid composition of dog and cat gall-bladder bile. *The Japanese Journal of Veterinary Science*, 52 (2), 423–425. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.52.423>
- Wess, G. (2022). Screening for dilated cardiomyopathy in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 40, 51–68. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.09.004>

- Wesselowski, S., Blake, A.B., Gordon, S.G., Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2022). Whole blood and plasma taurine reference intervals in adult Cavalier King Charles Spaniels and correlations between taurine concentration, diet and mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260 (S3), S71–S76. <https://doi.org/10.2460/javma.22.07.0280>
- Xu, Y.-J., Arneja, A.S., Tappia, P.S. & Dhalla, N.S. (2008). The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease. *Experimental & Clinical Cardiology*, 13 (2), 57–65
- Yujie, Y., Yue, Z., Xiaoyu, L., Ji, Z., Keqiang, W., Wen, L. & Junbo, G. (2013). Exogenous taurine attenuates mitochondrial oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in rat cardiomyocytes. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 45 (5). <https://doi.org/10.1093/abbs/gmt034>

Populärvetenskaplig sammanfattning

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är en hjärtsjukdom som innebär att hjärtmuskulaturen blir svag, vilket leder till att hjärtväggen tänjs ut och att hålrummen utvidgas. Långsiktigt ökar belastningen på hjärtat, och i takt med att hjärtat ökar i storlek, kan även elektriska aktiviteten påverkas. Sjukdomen är den näst vanligaste hjärtsjukdomen hos hund och kan leda till hjärtsvikt samt plötslig död.

Det finns ett flertal anledningar till att hundar utvecklar DCM. Det är påvisat att en variant av sjukdomen är ärftlig, särskilt bland vissa stora hundraser så som irländsk varghund, grand danois och dobermann. Denna genetiska form av sjukdomen kallas primär eller idiopatisk DCM och drabbade hundar blir sjukare med tiden. Flertalet gener förefaller vara inblandade i utvecklingen av sjukdomen. Vid slutet på 1990-talet upptäcktes det även att hundar kan utveckla en form av DCM som är orsakad av taurinbrist. Detta var inte förväntat då taurin, som är en svavelinnehållande aminosyra, inte anses behövas i vare sig människors eller hundars kost. I kontrast till detta behöver katter få en viss mängd taurin i sitt foder vilket tillsätts till kommersiella kattfoder för att hindra utvecklingen av ögon- och hjärtsjukdom. Skillnaden i behovet av dietärt taurin beror antagligen på olika djurslags förmåga att producera taurin från andra svavelinnehållande aminosyror. Hög koncentration av taurin finns i flera animaliska proteinkällor men särskilt i kalkon, kyckling och musslor. I de vanligaste växtbaserade födoämnena är aminosyran ej möjlig att påvisa. Taurin har visat sig ha en bred funktion i kroppen bland annat genom att upprätthålla balansen av salter inne i celler samt att skydda vävnader från skada vid lokal syrebrist. Detta anses vara anledningarna till att aminosyran är så pass viktig för hjärtats funktion.

Till skillnad från den idiopatiska varianten av DCM förbättras hjärtfunktionen hos de hundar som har en taurinbristorsakad DCM när de får kosttillskott med taurin, och i vissa fall behöver de efter en tid inte längre någon annan hjärtmedicinering. Det har diskuterats om detta eventuellt bara gäller vissa raser som har en ökad risk att få taurinbrist, så som cocker spaniel, portugisisk vattenhund, newfoundland och golden retriever. Det har även diskuterats om vissa fodermedel skulle kunna vara en orsak till att hundarna utvecklar taurinbrist. En del studier har visat en koppling mellan dieter baserade på lamm och råris och hundar som har taurinbrist. Detta skulle kunna vara orsakat av att proteinerna i lammkött har en lägre smältbarhet än

andra primära proteinkällor eller att råriset har en hög fiberhalt vilket gjort att tarmens upptag av taurin minskat. Andra studier har sett en koppling till spannmålsfria dieter och specifikt högre halter av ärtor och DCM. I nuläget är detta forskningsområde under stor utveckling. Flera forskare har fört fram idén om att diet-orsakad DCM delvis beror på taurinbrist och delvis på någon annan okänd faktor.

I denna studie undersöktes 34 friska hundar av flertalet raser som utfodrades med dieter från två foderproducenter. Hundarnas hjärtan undersöktes med ultraljud för att bedöma dess struktur och funktion samt elektrokardiografi (EKG) för att bedöma dess elektriska aktivitet. Det togs även prov för att analysera taurinkoncentrationen i blodet.

De utvalda fodren visade sig ha låga halter av taurin, cystein och metionin. Onormalt låga taurinkoncentrationer påvisades hos fem av hundarna som deltog i studien. Alla dessa hundar tillhörde olika raser. Utöver detta sågs det att taurinkoncentrationen i blodet varierade relativt mycket hos hundar som åt samma kost. Detta visar att individuella faktorer hos hundarna så som genetik eventuellt påverkar hundarnas förmåga att behålla normala blodkoncentrationer av taurin. Samtliga foder visade sig innehålla lägre halter av svavelinnehållande aminosyror. Detta begränsade möjligheten att bedöma effekten av dieternas koncentrationer av svavelinnehållande aminosyror påverkan på blodkoncentrationen av taurin. Det förelåg inte heller någon skillnad i hjärtstorlek i förhållande till vilken diet hunden åt eller taurinkoncentrationen i blodet. Denna studie omfattande ett relativt litet antal hundar och det krävs fler studier på större studiepopulationer av hundar och en större variation av foder för att visa hur innehållet av taurin, cystein och metionin i hundfoder eventuellt påverkar blodkoncentrationerna av taurin.

Bilaga 1

Frågor vid initial rekrytering:

Vilken ras tillhör din hund? (alternativt blandras)

Hur gammal är din hund?

Vilket kön har din hund?

Vilket märke på foder äter din hund?

Vad är fodrets typ? (exempelvis "vuxen", "gastrointestinal", "spannmålsfritt")

Vilken beredning har fodret?

Hur länge har ditt djur fått detta foder?

Har din hund tillgång till annan mat än sin egen? (andra djurs mat, matrester mm.)

Uppskatta hur mycket godis/tuggben din hund får under en vecka.

Har din hund någon känd sjukdom? Om ja, vilken/vilka?

Får ditt djur någon medicin? Om ja, vilken/vilka?

Får ditt djur något fodertillskott? (vitaminer, mineraler, aminosyror, etc.) Om ja, vilken/vilka?

Bilaga 2

Frågor inför besök:

Hunden

Hundens namn

Födelsedatum

Registreringsnummer SKK

ID-nummer

Diet

Vilket foder äter din hund? (märke och typ så att vi kan införskaffa exakta produkten)

Beredning på foder

Antal utfodringar per dag.

Hur förvaras hundmaten? (originalförpackning, material, försluten/öppen etc.)

Hundgodis - om er hund får hundgodis notera uppskattad mängd per vecka samt produkt (märke och typ så att vi kan införskaffa exakta produkten)

Hundben - om er hund får hundben notera uppskattad mängd per vecka samt produkt (märke och typ så att vi kan införskaffa exakta produkten)

Kommer er hund åt andra djurs foder?

Vilket foder kommer er hund åt? (märke och typ så att vi kan införskaffa exakta produkten)

Hur ofta sker detta?

Får hunden av er mat?

Hur ofta sker detta och mängd.

Gäller det något speciellt födoämne?

Aptit

Har er hund normal aptit?

Hur avviker aptiten?

När debuterade detta?

Foderbyte

Har ni bytt foder senaste 3 månaderna?

När skedde bytet?

Anledning till foderbytet

Vilken utfodring fick hunden innan bytet?

Kosttillskott

Får er hund kosttillskott?

Vilket eller vilka kosttillskott får er hund? (namn och märke så att vi kan införskaffa exakta produkten samt dosering per dygn)

Törst

Har er hund normal törst?

Hur avviker törsten?

När debuterade detta?

Urinering

Upplever ni att er hund har ett normalt urineringsmönster? (mängd, antal gånger per promenad)

Hur avviker urineringen?

När debuterade detta?

Motion

Hur skulle ni klassa er hunds kondition? Nedsatt Normal Vältränad Mycket vältränad

Hur många och hur långa promenader får hunden om dagen i tid och längd?

Får hunden springa fritt? Hur ofta och länge.

Tränar hunden regelbundet? (agility, jakt, spår etc.) Nämn eventuell aktivitet och frekvens.

Har er hunds prestationsförmåga förändrats senaste månaderna?

Hur ser förändringen ut?

När debuterade detta?

Hälsa

Har er hund några hälsobesvär eller sjukdomar?

Vilka hälsobekymmer eller sjukdomar har er hund och under hur lång tid har den haft dessa?

Mag/tarmproblem

Har er hund mag/tarmproblem? (Kräkning, lös avföring, magsmärtor)

Vilka problem ser ni och vad är vanligast?

När hade din hund senast problem och hur ofta sker detta?

Viktförändring

Har er hund ökat eller minskat i vikt senaste tiden?

Har er hund ökat eller minskat i vikt?

Hur stor är förändringen över tid?

Är detta en målmedveten förändring från er som ägare?

Mediciner

Får er hund några mediciner?

Vilka mediciner får er hund och under hur lång period har den fått dessa?

Kirurgi

Har er hund genomgått kirurgi?

Av vilken anledning utfördes kirurgi?

När utfördes detta?

Om det var sjukdomsrelaterat är er hund besvärsfri för tillfället?

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. **Som student äger du upphovsrätten** till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Läs om SLU:s publiceringsavtal här:

- <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

☒ JA, jag ger härmed min tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

☐ NEJ, jag ger inte min tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.