



Vet Integr Sci
Veterinary Integrative Sciences

ISSN: 2629-9968 (online)

Website: www.vet.cmu.ac.th/cmvi

**Review article**

Diagnostic biomarker SDMA for kidney disease in dogs and cats

Pitchaya Matchimakul*Department of Veterinary Biosciences and Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50100, Thailand*

Abstract

Kidney disease is one of the most commonly found in dogs and cats. The Golden standard diagnosis for kidney disease in Veterinary Medicine is the veterinarians identify renal function by measuring glomerular filtration rate (GFR), indirectly with increased serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) are routinely diagnosed with kidney disease. But some factors have interfered with by these profiles such as body mass condition, high protein diet, in respectively. These routine profiles can detect when the kidney function had decreased more than 75% Although this article reviews the newest renal biomarker; Symmetric dimethylarginine (SDMA) for diagnostic biomarker in kidney disease. It can detect at kidney function had decreased more than 25%, which is a good biomarker for the earliest stage of kidney disease. This article will show the advantages of SDMA, can detect at the early stage of kidney disease before the serum creatinine was increasing. The application of this renal biomarker for detection at the early stage of kidney disease. It means that we can recover and correct the animals from loss of the kidney to be normal and reduce the progressions of kidney disease to a chronic stage in dogs and cats.

Keywords: Dog, Cat, Kidney disease, Renal biomarker, Symmetric dimethylarginine

***Corresponding author:** Pitchaya Matchimakul, Department of Veterinary Biosciences and Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, 50100, Thailand Tel: (+66)53-948046 Email address: pitchaya.matchi@cmu.ac.th

Article history; received manuscript: 29 June 2018, revised manuscript: 24 July 2018, accepted manuscript: 24 August 2018, published online: 17 September 2018

Academic editor: Korakot Nganvongpanit

บทนำ

โรคไตเป็นโรคที่สำคัญและพบบ่อยในสุนัขและแมว (Bronson, 1982) แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ไตวายชนิดเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) และไตวายชนิดเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) (Nabity et al., 2011) ไตวายชนิดเรื้อรังเป็นสาเหตุหลักของการเจ็บป่วยและตายในสุนัขและแมว (Polzin, 2011; Ross, 2011) อุบัติการณ์ของไตวายชนิดเรื้อรังในประเทศสหรัฐอเมริกาในสุนัขและแมวจากอายุเฉลี่ยโดยรวมคือ ร้อยละ 0.5-7 และ 1.6-20 ตามลำดับ (Lund et al., 1999) รายงานความชุกของไตวายชนิดเรื้อรังในประเทศอังกฤษเพิ่มขึ้นร้อยละ 15 ในสุนัขที่อายุมากกว่าสิบปีและร้อยละ 31 ในแมวที่อายุมากกว่า 15 ปี (O'Neill et al., 2013)

โรคไตบ่งถึงประสิทธิภาพการทำงานของไตที่ลดลง อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ลดลง มีการสะสมของเสียชนิดไนโตรเจน (blood uria nitrogen; BUN) และ ครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) เพิ่มขึ้น (Cianciolo et al., 2016; English, 1974) โดยมีสามสาเหตุหลักคือ สาเหตุจากตำแหน่งก่อนถึงไต (pre-renal) สาเหตุจากไตเอง (intrinsic renal) และสาเหตุจากทางเดินปัสสาวะที่พ้นจากไตไปแล้ว (post-renal) (Vaden et al., 1997) ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใด หากแก้ไขช้าจะทำให้เกิดความรุนแรงของโรคและทำให้เกิดความเสียหายของหน่วยไต (nephrons) อย่างต่อเนื่อง (progressive disease) (Pomeroy and Robertson, 2004) อาการโรคไตที่มักพบคือ ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน (proteinuria) ที่เป็นตัวบ่งชี้ว่าเกิดความเสียหายที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) (Finco et al., 1999) ความดันโลหิตสูง (hypertension) ภาวะคั่งของเสียไนโตรเจนเพิ่มสูงขึ้น (azotemia) (Jepson et al., 2008) และอาการอื่น เช่น ภาวะกินน้ำมาก (polydipsia) ภาวะปัสสาวะมาก (polyuria) การอยากอาหารลดลง (in appetite) น้ำหนักลด (weight loss) อาเจียน (vomit) ภาวะขาดน้ำ (dehydration) หรือแผลในช่องปาก (oral ulcers) (Relford and Clements, 2016; Polzin, 2011)

สมาคมนานาชาติเกี่ยวกับโรคไต (International Renal Interest Society; IRIS) แบ่งระยะของไตวายชนิดเรื้อรังเป็น 4 ระยะ โดยใช้ระดับซีรัมครีเอตินินเป็นเกณฑ์ การวินิจฉัยไตวายชนิดเรื้อรังประกอบด้วย การซักประวัติและการตรวจร่างกายเบื้องต้น การตรวจค่าเลือดทางห้องปฏิบัติการ ร่วมกับกับการตรวจค่าโปรตีนในปัสสาวะ จากการหาค่าโปรตีนในปัสสาวะส่วนด้วยค่าครีเอตินินในปัสสาวะ (urine protein: creatinine; UPC) และความดันเลือด (blood pressure) (IRIS, 2016; Polzin, 2013) การประเมินการทำงานของไตโดยวัดอัตราการกรองของไตถือเป็นวิธีมาตรฐานเพื่อประเมินการทำงานของไตและใช้จัดแบ่งระยะของโรคไต จากหลักการวัดค่าการชำระของไต (renal clearance) โดยการฉีดสารอินูลิน (inulin) ซึ่งกรองผ่านไตอย่างอิสระ ไม่ถูกดูดซึมและไม่ถูกขับออกจากท่อไตแต่เนื่องจากต้องทำการหาคำนวณค่าชำระของอินูลิน (clearance of inulin) ซึ่งไม่สะดวกต่อการปฏิบัติทางคลินิก (Von and Pressler, 2011) จึงใช้การตรวจวัดระดับซีรัมครีเอตินินแทนซึ่งเป็นมาตรฐานที่ใช้วัดประเมินการทำงานของไตสัมพันธ์ถึงอัตราการกรองของไต (Polzin, 2013) แต่ข้อจำกัดของการตรวจระดับซีรัมครีเอตินินนั้นค่อนข้างได้ช้าโดยสามารถตรวจได้ต่อเมื่อการทำงานของไตเสียหายไปมากกว่าร้อยละ 75 แล้ว (Hall et al., 2014a; Finco et al., 1999) ซึ่งจัดเป็นไตวายชนิดเรื้อรังระยะท้าย (Hokamp and Nabity, 2016) และข้อจำกัดอีกอย่างของการตรวจระดับซีรัมครีเอตินิน คือ สามารถถูกรบกวนจากการเปลี่ยนแปลงมวลกล้ามเนื้อของสัตว์ (Von and Pressler, 2011) ส่วนการวินิจฉัยของโรคไตขั้นตอนสุดท้ายสามารถยืนยันได้ทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) โดยทำการเก็บชิ้นเนื้อไต (renal biopsy) แต่ยังไม่นิยมทางคลินิกปฏิบัติเนื่องจากขั้นตอนการเก็บชิ้นเนื้อรวมถึงความชำนาญในการเก็บชิ้นเนื้อไต (Crivellenti et al., 2018) จากเหตุข้างต้นจึงเป็นสาเหตุหนึ่งที่นักวิจัยศึกษาค้นคว้าเพื่อหาสารบ่งชี้ชีวภาพสำหรับโรคไต (renal biomarker) สำหรับใช้ตรวจวินิจฉัยโดยเฉพาะในระยะแรกของการดำเนินของโรคไต

จากการศึกษาในรอบสิบปีที่ผ่านมา มีรายงานวิจัยในการหาสารบ่งชี้ชีวภาพเพื่อใช้ตรวจวินิจฉัยโรคไตสำหรับระยะแรกนั้นเป็นที่สนใจอย่างมาก ยกตัวอย่างเช่น ศึกษาสารบ่งชี้ทางชีวภาพนิวโตรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด โลโปคาลิน (neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL) เป็นโมเลกุลโปรตีนชนิดแรกที่ทำการศึกษายกย่องเกี่ยวกับการพัฒนาไตในส่วนท่อไต (Yang et al., 2002) โดยท่อไตส่วนท่วงหลอดไต (Loop of Henle) และท่อไตรวม (collecting ducts) เป็นเซลล์ท่อไตหลักที่หลั่ง NGAL ออกมา (De Silva et al., 2016; Wasung and Madero, 2015) โดยโปรตีน NGAL พบว่าแสดงออกสูงขึ้นเมื่อเกิดการบาดเจ็บของเยื่อท่อไต (tubular epithelial cell injury) หรือ เนื้อเยื่อท่อไตถูกทำลาย (tubulointerstitial damage) (Viau et al., 2010) ดังนั้นสารบ่งชี้ทางชีวภาพ NGAL บ่งชี้ความรุนแรงของโรคไตวายชนิดเฉียบพลันและไตวายชนิดเรื้อรังในระยะแรกได้ (Kai et al., 2013; Lee et al., 2012) ซิสเตตินซี (cystatin C) เป็นกลุ่มสารยับยั้งเอนไซม์ซิสเตอินโปรติเอส (cysteine proteinase inhibitors) ซึ่งสร้างจากนิวเคลียส โดยบ่งถึงอัตราการกรองของไต ใช้ประเมินการทำงานของไต (Dharidharka et al., 2002) ซึ่งในสุนัขพบว่าค่าซีรัมซิสเตตินซีเพิ่มสูงตามค่าซีรัมครีเอตินินบ่งถึงการการทำงานของอัตราการกรองของไตลดลง (Monti et al., 2012) ซิสเตตินซีสามารถผ่านโกลเมอรูลัสได้อย่างอิสระและถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) (Kaseda et al., 2007; Tenstad et al., 1996) ดังนั้นการตรวจพบซิสเตตินซีแสดงถึงท่อไตส่วนต้นถูกทำลายจึงสามารถตรวจพบซิสเตตินซีในปัสสาวะได้สูงขึ้น บ่งระยะแรกของไตวายชนิดเรื้อรังได้ทั้งสุนัขและแมว (Conti et al., 2006; Ghys et al., 2016) เรตินอล ไบนด์ โปรตีน (retinol-binding protein; RBP) เป็นโปรตีนที่สร้างจากตับ โดยโปรตีน RBP ส่วนที่อิสระ (unbound RBP) สามารถผ่านโกลเมอรูลัสได้อย่างอิสระและถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ซึ่งในสุนัขที่ไตปกติสามารถพบโปรตีน RBP ได้เล็กน้อยในปัสสาวะแต่หากตรวจพบโปรตีน RBP ในปัสสาวะที่เพิ่มสูงขึ้นบ่งถึงภาวะความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นได้ในสุนัข (Forterre et al., 2004; Ralla et al., 2000) แสดงถึงการดำเนินความรุนแรงของไตวายชนิดเรื้อรังในสุนัข (Nabity et al., 2011) ในขณะที่ในแมวที่มีภาวะไตวายชนิดเรื้อรังและภาวะฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มสูง (hyperthyroidism) สามารถตรวจพบโปรตีน RBP ในปัสสาวะที่เพิ่มสูงขึ้นได้ (van Hoek et al., 2008) คิม-1 (kidney injury molecule-1; KIM-1) สร้างจากท่อไตส่วนต้น โดยสามารถตรวจพบคิม-1 เพิ่มสูงขึ้นหลังจากภาวะเนื้อเยื่อท่อไตถูกทำลาย (tubulointerstitial damage) สาเหตุจากขาดเลือดหรือสารพิษ (ischemic or toxic injury) ของท่อไตส่วนต้น (De Silva et al., 2016; Humphreys et al., 2013) โดยคิม-1 บ่งถึงท่อไตเกิดการบาดเจ็บโดยพบค่าเพิ่มสูงขึ้นได้ก่อนที่อัตราการกรองของไตเปลี่ยนแปลง (Han et al., 2002) ดังนั้นคิม-1 ใช้บ่งชี้ต่อไตวายชนิดเฉียบพลันและไตวายชนิดเรื้อรังระยะแรกได้ (Chen, et al., 2017; Cobrin et al., 2013; Zeisberg and Neilson, 2010) เป็นต้น โดยตัวอย่างส่งตรวจสามารถตรวจได้ทั้งจากปัสสาวะและเลือดด้วยวิธีอีไลซ่า (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) หรือการตรวจย้อมขึ้นเนื้อด้วยแอนติบอดีจำเพาะสำหรับสารบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดนั้น (immunohistochemistry) (Oberbauer, 2008) ซึ่งมีขั้นตอนการตรวจค่อนข้างยาก ต้องอาศัยอุปกรณ์และเครื่องมือที่จำเพาะ มีค่าใช้จ่ายสูงในการตรวจวิเคราะห์และยังไม่นิยมใช้ในการตรวจปฏิบัติการทางคลินิก ปัจจุบันได้มีการตรวจวินิจฉัยโรคไตในระยะแรกด้วยสารบ่งชี้ทางชีวภาพซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีน (symmetric dimethylarginine; SDMA) กำลังเป็นที่สนใจ พัฒนาเทคนิค เครื่องมือการตรวจโดยบริษัท IDEXX Laboratories[®] ซึ่งได้ทำการพัฒนาการตรวจค่าซีรัม SDMA ด้วยวิธีการอิมมูโน (immunoassay) (Nabity et al., 2015; Hall et al., 2014b) ในการตรวจค่าซีรัม SDMA เทียบกับค่ามาตรฐานอ้างอิง มีหลักฐานทางการวิจัยรองรับหลายงานถึงการตรวจค่าซีรัม SDMA ต่อการทำงานของไตในสุนัขและแมวและทางสมาคมนานาชาติเกี่ยวกับโรคไตได้จัดค่าระดับซีรัม SDMA เทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐานต่อการแบ่งระยะของไตวายชนิดเรื้อรังในสุนัขและแมว (ปรับปรุงล่าสุดปี 2559)(IRIS, 2016)

ดังนั้นบทความนี้มีวัตถุประสงค์ทบทวนความรู้เกี่ยวกับสารบ่งชี้ทางชีวภาพซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีน (symmetric dimethylarginine; SDMA) ใช้เป็นตัวชี้วัดและประเมินการดำเนินของโรคไตวาย

ชนิดเรื้อรังในสุนัขและแมว ซึ่งสามารถตรวจพบระดับซีรัม SDMA ได้ตั้งแต่ระยะแรกของการดำเนินโรค และเป็นทางเลือกใหม่สำหรับสารบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับโรคไตในระยะแรก อภิปรายถึงรายงานการศึกษาวิจัย ข้อดี ข้อจำกัด และสรุปการประยุกต์ใช้ของ SDMA ในสุนัขและแมว

ความสัมพันธ์ของซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีน ต่ออัตราการกรองของไตในสุนัขและแมว

ซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีน ถูกค้นพบครั้งแรกเมื่อพ.ศ. 2513 (Kakimoto and Akazawa, 1970) คือ กรดอะมิโนชนิดอาร์จินีนที่ถูกเติมหมู่เมทิลซึ่งมีโครงสร้างทางชีวภาพไอโซฟอร์มมีสองตัวคือ โมโนเมทิล อาร์จินีน (monomethylarginine; MMA), เอซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีน (asymmetric dimethylarginine; ADMA) (Bedford and Richard, 2005) ซึ่งพบได้ในนิวเคลียส เกิดการเติมหมู่เมทิลที่แอล อาร์จินีน โดยใช้เอนไซม์ซึ่งเป็นโปรตีนกลุ่มสมาชิกอาร์จินีน เมทิลทรานสเฟอเรส (protein arginine methyltransferases; PRMTs) ซึ่งมีหลายชนิด คือชนิด 1, 2 และ 3 จึงส่งผลได้อนุพันธ์โปรตีนอาร์จินีนชนิดต่างกัน คือ MMA, ASMA และ SDMA (Figure 1) (Yang and Bedford, 2013) หลังจากนั้นโปรตีนอาร์จินีนที่มีการเติมหมู่เมทิลจะอยู่ในรูปอิสระและถูกปล่อยออกมาในไซโทพลาซึมจากกระบวนการสลายโปรตีน (proteolysis) และปล่อยสู่กระแสเลือด โดย ADMA มีบทบาทยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ซึ่งส่งผลให้เกิดการซ่อมแซมของเยื่อบุไต (impairs renal endothelium) (Fliser et al., 2005) ซึ่ง ADMA และ SDMA สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัสได้อย่างอิสระ ดังนั้นกรณีที่เนื้อไตเกิดความเสียหายส่งผลต่ออัตราการกรองลดลงและส่งผลให้ระดับของเมทิล อาร์จินีนมีระดับเพิ่มสูงขึ้นในเลือด เนื่องจากการขับออกได้ลดลงจากอัตราการกรองที่ลดลง ซึ่ง SDMA ถูกขับออกทางไตเป็นหลัก (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90) (Schwedhelm and Boger, 2011; Kielstein et al., 2002) ในขณะที่ ADMA ส่วนใหญ่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ไดเมทิล อาร์จินีน ไดเมทิล อะมิโนไฮโดรเลส (dimethylarginine dimethylaminohydrolases) จึงเหลือเพียงร้อยละ 20 ที่ขับออกทางไต (Schwedhelm and Boger, 2011; Kielstein et al., 2006; Ravani et al., 2005) จึงนิยมใช้ SDMA ในการประเมินการทำงานของไตมากกว่า ADMA (Kielstein et al., 2006)

การศึกษาวินิจฉัยต่อมา มีการรายงานในปีพ.ศ. 2520 รายงานความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างระดับ SDMA ทั้งในซีรัมและปัสสาวะกับอัตราการกรองของไต ($r = -0.916$; $p < 0.0001$) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายชนิดเรื้อรังจำนวน 135 ราย ดังนั้นทางการแพทย์จึงเสนอให้ SDMA เป็นสารบ่งชี้ชีวภาพสำหรับโรคไต (Marescau et al., 1997) ส่วนการศึกษา SDMA ทางสัตวแพทย์ได้ทำการวัดระดับซีรัม SDMA แสดงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างระดับซีรัม SDMA กับอัตราการกรองของไต ($r = -0.79$) (Hall et al., 2014a) รวมถึงการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างระดับซีรัม SDMA และระดับซีรัมครีเอตินิน ($r = 0.84$) (Hall et al., 2014a; Jepson et al., 2008) โดยคำนวณมวลกล้ามเนื้อ (body mass) ไม่มีผลต่อระดับซีรัม SDMA (Hall et al., 2015) ดังนั้นสารบ่งชี้ทางชีวภาพ SDMA จึงบ่งชี้ในโรคไตได้อย่างมีนัยสำคัญในสุนัขและแมว

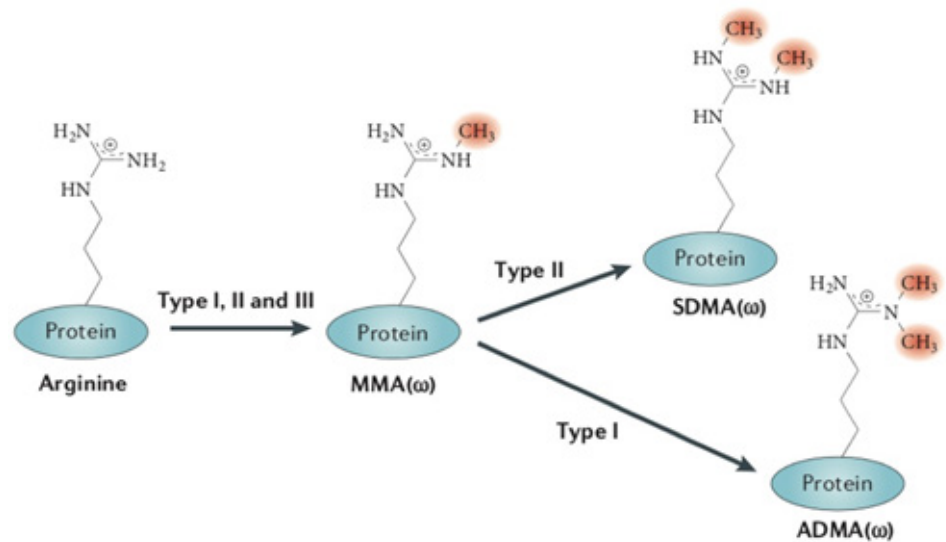


Figure 1 Types of methylation on arginine residues. Protein arginine methyltransferases have 3 types; PRMT types I, II and III. The subsequent generation of asymmetric dimethylarginine (ADMA) is catalyzed by type I enzymes and the production of symmetric dimethylarginine (SDMA) is catalyzed by type II enzymes (Y. Yang and Bedford, 2013)

สารบ่งชี้ทางชีวภาพซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีน สำหรับแนวทางการแบ่งระยะโรคไตโดยสมาคมนานาชาติเกี่ยวกับโรคไต

สมาคมนานาชาติเกี่ยวกับโรคไต ก่อตั้งปีพ.ศ. 2541 คือสมาคมที่ก่อตั้งเพื่อช่วยให้สัตวแพทย์เข้าใจแนวทางการวินิจฉัย การรักษา และการแบ่งระยะของโรคไตในสุนัขและแมว เริ่มแรกทางสมาคมนานาชาติเกี่ยวกับโรคไต (IRIS) แบ่งระยะของโรคไตในสุนัขและแมวโดยใช้ระดับซีรั่มครีเอตินิน (ให้ทำการอดอาหารก่อนตรวจระดับซีรั่มครีเอตินิน) จากนั้นปีพ.ศ. 2558 ทางสมาคม ทำการปรับปรุงและบรรจุค่าระดับซีรั่ม SDMA ใช้เป็นสารบ่งชี้ชีวภาพของโรคไตเพื่อจัดแบ่งระยะของโรคไตในสุนัขและแมว จัดทำค่าอ้างอิงมาตรฐานสำหรับแบ่งระยะไตวายชนิดเรื้อรังในสุนัขและแมว (IRIS, 2016) โดยค่าปกติของระดับซีรั่ม SDMA อยู่ในช่วงน้อยกว่า 14 ไมโครกรัมต่อเดลิลิตรในสุนัขและน้อยกว่า 16 ไมโครกรัมต่อเดลิลิตรในแมว และจากการศึกษาในระดับซีรั่ม SDMA ที่มีค่าน้อยกว่า 14 ไมโครกรัมต่อเดลิลิตรสัมพันธ์กับอัตราการกรองของไตได้ 1.47 มิลลิตรต่อนาทีต่อน้ำหนักตัวกิโลกรัม (โดยเฉลี่ยอัตราการกรองของไตลดลงร้อยละ 24 ที่ค่า $p < 0.0001$) (Dahlem et al., 2017) ซึ่งสอดคล้องกับอัตราการกรองของไตที่ลดลงร้อยละ 49 ในสุนัขและร้อยละ 24 ในแมว (Hall et al., 2014a) ระดับซีรั่ม SDMA ช่วงระดับนี้จัดเป็นช่วงอ้างอิงมาตรฐานสำหรับสุนัขและแมวที่ไต่ยังทำงานอย่างปกติ

โดยการตรวจพบระดับซีรั่ม SDMA ที่มากกว่า 14 ไมโครกรัมต่อเดลิลิตรในสุนัขและแมวบ่งถึงการทำงานของไตที่ลดลง ในขณะที่ระดับซีรั่มครีเอตินินยังคงพบน้อยกว่า 1.4 มิลลิกรัมต่อเดลิลิตรในสุนัขและยังน้อยกว่า 1.6 มิลลิกรัมต่อเดลิลิตรในแมว ซึ่งการตรวจระดับซีรั่มครีเอตินินมีความไวต่ำต่อการใช้ตรวจวิเคราะห์หรือประเมินเพื่อแบ่งระยะของโรคไตสำหรับในระยะแรก ในขณะที่การตรวจระดับซีรั่ม SDMA สามารถใช้ตรวจพบความเสียหายของไตได้ตั้งแต่ในระยะแรกเริ่มได้ไวกว่าระดับซีรั่มครีเอตินิน โดย

ระดับซีรัม SDMA มากกว่า 14 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรแสดงถึงการดำเนินของภาวะการคั่งของของเสีย ไนโตรเจนในเลือด (เกิดขึ้น (Hall et al., 2014a) จึงใช้ระดับซีรัม SDMA มากกว่า 14 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรใช้แยกสัตว์ที่มีภาวะโรคไตจากสัตว์ปกติที่ไตยังทำงานได้อย่างปกติ (Nabity et al., 2015) ดังนั้นการจัดระยะของไตวายเรื้อรังในสุนัขและแมวได้ดังนี้

ไตวายชนิดเรื้อรังระยะที่ 1 (non-azotemia) คือ ระดับซีรัม SDMA น้อยกว่า 14 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร
 ไตวายชนิดเรื้อรังระยะที่ 2 (mild) คือ ระดับซีรัม SDMA พบช่วงระหว่าง 14-25 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร
 ไตวายชนิดเรื้อรังระยะที่ 3 (moderate) คือ ระดับซีรัม SDMA มากกว่า 25 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร
 ไตวายชนิดเรื้อรังระยะที่ 4 (severe) คือ ระดับซีรัม SDMA มากกว่า 45 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร
 ซึ่งบ่งถึงการทำงานของไตที่ลดลงเพิ่มขึ้นอย่างรุนแรง ร่วมกับค่าคะแนนร่างกาย (body condition score; BCS) มีค่าลดลง (IRIS, 2016)

การแบ่งระยะโรคไตในสุนัขและแมวอาศัยข้อมูลของระดับซีรัม SDMA อ้างอิงจากรายงานการศึกษาาระดับซีรัม SDMA ทางสัตวแพทย์ โดยทางสมาคมนานาชาติเกี่ยวกับโรคไต จะทำการปรับปรุงระดับมาตรฐานอ้างอิงต่อไป และ เพื่อเป็นแนวทางในการแบ่งระยะของโรคไตด้วยระดับซีรัม SDMA ประกอบกับระดับซีรัม ครีเอตินิน โปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) โปรตีนในปัสสาวะต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (urine protein: creatinine; UPC) และความดันเลือด (blood pressure) เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและเฝ้าระวังของไตวายชนิดเรื้อรังในสุนัขและแมว (IRIS, 2016)

ข้อดีของสารบ่งชี้ทางชีวภาพซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีน

1. SDMA คือ สารบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับโรคไตซึ่งมีความสัมพันธ์กับค่าการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ($r = -0.79$) (Hall et al., 2016; Braff et al., 2014; Hall et al., 2014a)
2. SDMA เพิ่มขึ้นในระยะแรกเริ่มของการดำเนินไปของโรคไตซึ่งพบได้ไวกว่าค่าครีเอตินินซึ่งเพิ่มขึ้นและสามารถตรวจวัดได้เมื่อการดำเนินของโรคไตอยู่ในระยะท้าย (Hall et al., 2014a,b) โดยเฉลี่ยแล้วระดับซีรัม SDMA เพิ่มขึ้นเมื่อการทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 40 ในสุนัข และร้อยละ 25 ในแมว ขณะที่ระดับซีรัมครีเอตินินสามารถตรวจพบเมื่อการทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 75 (Hall, et al., 2014b) SDMA จึงเป็นตัววินิจฉัยสำหรับโรคไตทางสัตวแพทย์ได้ไวและเร็วกว่าระดับซีรัมครีเอตินินที่เคยใช้กันมา จากการศึกษาแสดงช่วงเวลาที่สามารถตรวจวัดระดับซีรัม SDMA สำหรับไตวายชนิดเรื้อรังในแมวได้ไวกว่าที่ระดับครีเอตินินจะเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐานกว่า 17 เดือน และสามารถตรวจวัดระดับซีรัม SDMA สำหรับไตวายชนิดเรื้อรังในสุนัขได้ไวกว่าที่ระดับครีเอตินินจะเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐานกว่า 9.8 เดือน (Hall et al., 2016)
3. SDMA มีความจำเพาะต่อการทำงานของไตซึ่งสัมพันธ์กับระดับซีรัมครีเอตินิน ($r = 0.84$) (Hall et al., 2014a,b; Jepson et al., 2008) ในขณะที่มวลกล้ามเนื้อไม่มีผลรบกวนต่อระดับซีรัม SDMA ขณะที่มวลกล้ามเนื้อมีผลรบกวนต่อระดับซีรัมครีเอตินิน (Hall et al., 2015; Hall et al., 2014b)
4. SDMA มีความเสถียรสำหรับใช้ตรวจวัดระดับทั้งจากซีรัมหรือพลาสมา มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเลือดที่เก็บในสารต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดกัน เช่น อีดีทีเอ (ethylenediaminetetraacetic acid; EDTA) ลิเทียมเฮปาริน (lithium heparin) และโซเดียม ซิเตรท (sodium citrate) โดยศึกษาาระดับ SDMA ในอุณหภูมิแตกต่างกันที่ 0, 4 องศาเซลเซียสและอุณหภูมิห้อง ศึกษาาระดับ SDMA จากตัวอย่างเลือดแช่แข็งและตัวอย่างเลือดที่ทำการละลาย รวมถึงศึกษาาระดับ SDMA ของตัวอย่างส่งตรวจที่เก็บนานถึง 7 วัน พบระดับซีรัม SDMA ยังคงที่ ดังนั้น SDMA จึงเหมาะสำหรับการประเมินการทำงานของไตจากตัวอย่างเลือดหลากหลายที่ใช้ส่งตรวจ (Nabity et al., 2015; Yerramilli et al., 2013)

ข้อจำกัดของสารบ่งชี้ทางชีวภาพซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีน

1. การตรวจซีรัม SDMA สำหรับประเมินการทำงานของไตพบว่ายังไม่มีการศึกษาถึงระดับที่เพิ่มขึ้นของ SDMA ต่อสาเหตุการตาย (Veldink et al., 2013) ซึ่งรายงานการศึกษาถึงการตายของสุนัขและแมวที่เป็นโรคไตอาจไม่ได้ตายจากโรคไตแต่อาจเกิดจากโรคอื่นแทรกซ้อน เช่น โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด (Kiechl et al., 2009) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) (Lunenburg et al., 2012) การอักเสบเฉียบพลันจากการผ่าตัดข้อเสื่อม (osteoarthritis post-operative) (Blackwell et al., 2011) ภาวะตับอักเสบชนิดรุนแรงจากแอลกอฮอล์ (severe alcoholic hepatitis) (Mookerjee et al., 2007) ความดันโลหิตสูง (hypertension) (Wang et al., 2009) เบาหวานชนิดที่สองจากการสูญเสียโปรตีนอัลบูมินทางปัสสาวะ (albuminuria) (Krzyzanowska et al., 2007) นิวชนิดแคลเซียมออกซาเลตในแมว (Hall et al., 2017) สามารถตรวจพบระดับซีรัม SDMA เพิ่มขึ้นได้

2. พบข้อมูลการศึกษาระดับซีรัม SDMA ในปีพ.ศ. 2559 ของบริษัท IDEXX ประเทศสหรัฐอเมริกา ในลูกสุนัข ลูกแมว และสุนัขโตเต็มวัยสายพันธุ์เกรย์ฮาวด์ (Greyhound) พบว่าระดับซีรัม SDMA จะสูงกว่าค่าอ้างอิงมาตรฐานประมาณ 1 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งเชื่อจากในลูกสุนัขที่มีกระบวนการเพิ่มจำนวนของทีเอ็นเอและโปรตีนในระดับที่สูงเลยส่งผลให้ระดับซีรัม SDMA สูงกว่าค่าอ้างอิงมาตรฐานแต่ถัดมาในปีพ.ศ. 2560 บริษัท IDEXX รายงานผลการศึกษาระดับซีรัม SDMA ในลูกสุนัขที่มีสุขภาพแข็งแรง ช่วงอายุ 3-12 เดือน พบว่าระดับซีรัม SDMA ในลูกสุนัขสูงกว่าค่าอ้างอิงมาตรฐานของสุนัขโต คือ 0-16 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ในขณะที่ลูกแมวที่มีสุขภาพแข็งแรงช่วงอายุ 1-12 เดือน โดยพบว่ามีระดับซีรัม SDMA อยู่ในช่วง 0-14 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรซึ่งเทียบเคียงกับช่วงอ้างอิงมาตรฐานสำหรับแมวปกติ

3. ข้อมูลจากบริษัท IDEXX ประเทศสหรัฐอเมริกาแสดงระดับซีรัม SDMA ในสุนัขลดลงได้ร้อยละ 10-25 และแมวลดลงร้อยละ 10-20 เมื่อมีการแตกของเม็ดเลือดแดงชนิดรุนแรง (severe hemolysis) แต่ระดับไขมันในเลือดที่สูง (lipemia) การแตกของเม็ดเลือดแดงชนิดปานกลาง (moderate hemolysis) ภาวะดีซ่าน (icterus) ไม่มีผลต่อระดับซีรัม SDMA

4. ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูง (hyperthyroidism) พบได้บ่อยเช่นเดียวกับโรคไตในแมว ซึ่งภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูงหมายถึงระดับซีรัมไทรอกซิน (thyroxine) เพิ่มขึ้นกว่าระดับปกติก่อผลลดแรงต้านทานของหลอดเลือดของร่างกาย (systemic vascular resistance) ส่งผลเพิ่มการไหลของเลือดไปที่ไต (renal blood flow) เพิ่มขึ้นและทำให้อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) เพิ่มขึ้น การตรวจระดับซีรัม SDMA มีระดับลดลงเนื่องจากการขับออกของ SDMA ทางไต (Peterson et al., 2018; van Hoek and Daminet, 2009) ดังนั้นจึงระวังในการแปลผลการทำงานของไตในแมวที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง

5. กรดอะมิโนชนิดอาร์จินีนที่ถูกเติมหมู่เมทิลไม่ว่าจะเป็นชนิด MMA, ADMA และ SDMA (Bedford and Richard, 2005) พบได้ในนิวเคลียส เกิดการเติมหมู่เมทิลที่แอล อาร์จินีน ด้วยโปรตีนกลุ่มสมาชิกอาร์จินีน เมทิลทรานสเฟอเรส (protein arginine methyltransferases; PRMTs) ซึ่งมีหลายชนิดคือชนิด 1, 2 และ 3 มีการศึกษาพบการแสดงออกเพิ่มขึ้น (overexpression) ของยีนโปรตีน PRMTs ชนิด 1 ในโรคมะเร็งเต้านม (Mathioudaki et al., 2011), มะเร็งต่อมลูกหมาก (Seligson et al., 2005) มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Mathioudaki et al., 2008) มะเร็งปอดมะเร็ง มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (Cheung et al., 2007) และ มะเร็งเม็ดเลือดขาว (Butler et al., 2011) ส่งผลให้ระดับซีรัม ADMA เพิ่มขึ้นได้ และพบการแสดงออกเพิ่มขึ้น ของยีนโปรตีน PRMTs ชนิด 2 ในโรคมะเร็งเต้านมส่งผลให้ระดับซีรัม SDMA เพิ่มขึ้นได้ (Zhong et al., 2012; Zhong et al., 2011)

6. การตรวจซีรัม SDMA ต้องอาศัยเครื่องมือและสารเคมีที่จำเพาะ ซึ่งได้พัฒนาจากบริษัท IDEXX Laboratories[®] โดยอาศัยหลักการลิควิดโครมาโตกราฟีแมสสเปกโตรเมตรี (liquid chromatography/mass spectrometry; LC-MS) (Hall et al., 2014b; Nabity et al., 2015) ส่งผลให้ราคาค่าใช้จ่ายสำหรับตรวจระดับซีรัม SDMA ในปัจจุบันค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการตรวจระดับซีรัมครีเอตินิน

การประยุกต์ใช้ทางคลินิก

การตรวจระดับซีรัม SDMA สามารถตรวจได้จากตัวอย่างเลือดในสารต้านการแข็งตัวของเลือดต่างชนิดกัน เช่น ลิเทียมเฮปาริน หรือ อีดีทีเอ โดยไม่มีผลต่อค่า SDMA ซึ่งระดับซีรัม SDMA เพิ่มสูงขึ้นในระยะแรกของไตวายเรื้อรังระยะที่ 2 คือ 14-25 ไมโครกรัมต่อเดลิลิตร บ่งถึงการทำงานของไตหรืออัตราการกรองของไตลดลง และเมื่อระดับซีรัม SDMA เพิ่มสูงขึ้น คือมากกว่า 25 ไมโครกรัมต่อเดลิลิตรแสดงถึงไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 ซึ่งบ่งการดำเนินของโรคไตดำเนินรุนแรงมากขึ้น โดยมวลกล้ามเนื้อไม่มีผลกระทบต่อ การตรวจระดับซีรัม SDMA (Hall et al., 2015; Hall et al., 2014b) โดยควรใช้ระดับซีรัม SDMA ร่วมกับการซักประวัติ การตรวจร่างกายเบื้องต้น การตรวจค่าเคมีของเลือด (blood chemistry) การตรวจปัสสาวะ (urinalysis) โดยประเมินค่าความถ่วงจำเพาะที่ไม่เหมาะสม (inappropriate urinary specific gravity) และร่วมกับการวินิจฉัยด้วยภาพทางรังสี (radiographic image) ร่วมกัน (Relford et al., 2016) แต่อย่างไรก็ตามการตรวจระดับซีรัม SDMA ถือเป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพของโรคไตได้ตั้งแต่ในระยะแรกของโรคไต ใช้ประเมินความรุนแรง ลดอัตราการตายของสัตว์จากการตรวจพบความเสียหายของไตในระยะแรกเริ่มได้เร็วรวมถึงจัดแบ่งระยะของโรคไต ช่วยในการจัดการด้านโภชนาการอาหาร และการจัดการรักษาในแต่ละระยะของโรคไตได้เหมาะสมและควรทำการนัดตรวจระดับซีรัม SDMA และนัดตรวจสุขภาพสัตว์เพื่อประเมินสุขภาพสัตว์อย่างต่อเนื่อง (Polzin, 2013, 2011; Bartges, 2012)

บทสรุป

เนื่องจากโรคไตเกิดจากการเสียหายของเนื้อไตซึ่งเป็นแบบไม่ย้อนกลับ (irreversible) หมายถึงเนื้อไตมีการเสียหายหรือสูญเสียหน้าที่ไปอย่างถาวร โดยที่เนื้อไตหรือหน่วยไตที่เหลืออยู่จะปรับตัวทำงานชดเชยให้การทำงานของสมดุลน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกายยังอยู่ในระดับปกติ ซึ่งยังไม่พบความผิดปกติของระดับของเสีย (ครีเอตินินหรือยูเรีย) ที่เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด ดังนั้นหากสามารถทำการตรวจวินิจฉัยโรค ไตรยะแรกได้เร็วรวมถึงแก้ไขต่อสาเหตุของโรคไตได้อย่างทันท่วงทีจะช่วยส่งผลให้ความรุนแรงของโรคไตลดลงหรือไตสามารถทำงานย้อนกลับ (reversible) ได้โดยไตสามารถกลับมาทำหน้าที่ได้อย่างปกติแต่หากไม่สามารถตรวจวินิจฉัยโรคไตรยะแรกและไม่ได้แก้ไขได้ทันจะส่งผลก่อไตวายชนิดเรื้อรังตามมาและท้ายสุดส่งผลให้สัตว์ตายได้ (Figure 2) แนวทางการวินิจฉัยโรคไตของสมาคมนานาชาติเกี่ยวกับโรคไต แนะนำให้ทำการตรวจประเมินความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ ความดันโลหิต และค่าครีเอตินินในปัสสาวะ ร่วมด้วยเพื่อใช้ประเมินความรุนแรงของโรคไตในสุนัขและแมว ดังนั้นสารบ่งชี้ทางชีวภาพซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีน จัดเป็นตัวชี้วัดเพื่อใช้ประเมินการดำเนินโรคไตในสุนัขและแมวได้ตั้งแต่ระยะแรกและเป็นทางเลือกใหม่สำหรับสารบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับโรคไตในระยะแรก โดยการตรวจระดับซีรัม SDMA ยังคงมีการพัฒนาศึกษาและวิจัยเพิ่มเติมในการตรวจระดับ SDMA ในปัสสาวะ เนื่องจากยังไม่มีค่าอ้างอิงมาตรฐานระดับ SDMA ในปัสสาวะเพื่อใช้สำหรับการแบ่งระยะของโรคไตต่อไป โดยสรุปบทความในครั้งนี้ผู้ทบทวนบทความได้กล่าวถึงข้อดี ข้อจำกัดของ SDMA และหวังให้มีการตรวจระดับซีรัม SDMA จัดเข้าร่วมกับการตรวจสุขภาพประจำของสุนัขและแมว เพื่อจะสามารถตรวจประเมินการทำงานของไตเมื่อเกิดความเสียหายในระยะแรกได้เร็วขึ้น เพื่อช่วยในการวางแผนการรักษา การปรับโภชนาการทางอาหาร ประเมินการดำเนินของโรคไตก่อนที่เนื้อไตหรือหน่วยไตจะเสียหายดำเนินต่อไปอย่างเรื้อรัง ลดความรุนแรงที่จะก่อความเสียหายต่อเนื้อไตหรือหน่วยไตที่เหลือ สุดท้ายแล้วสามารถช่วยให้สัตว์กลับมาปกติและลดการตายจากไตวายชนิดเรื้อรังในสุนัขและแมวได้

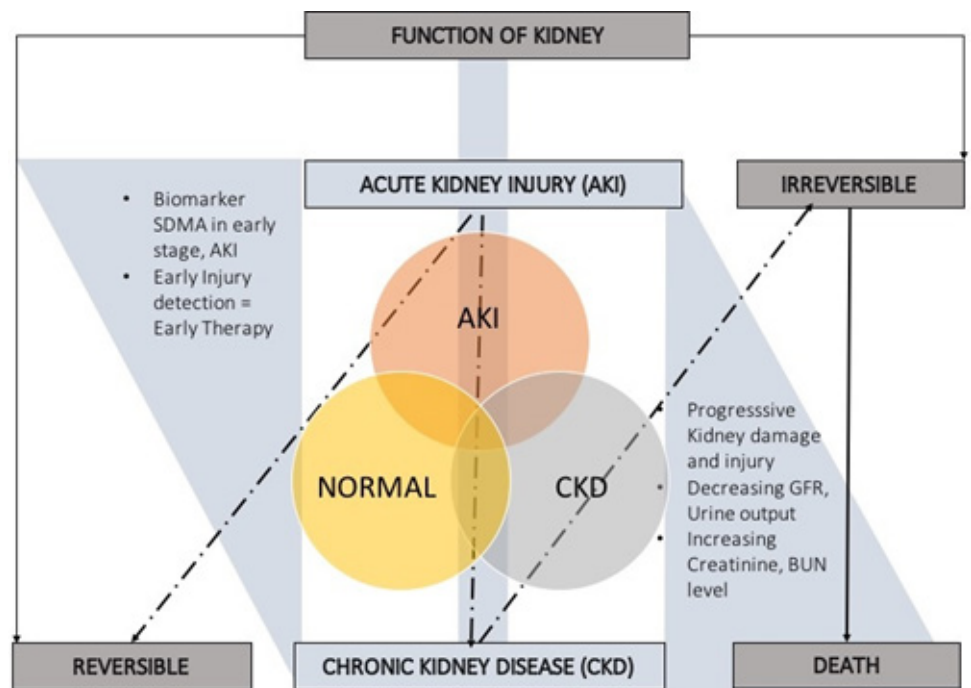


Figure 2 Summary progressive of kidney diseases; Acute kidney injury (AKI) and Chronic kidney disease (CKD) which biomarker SDMA can detect in early stage and the kidney can reversible to be normal.

REFERENCES

- Bartges, J.W., 2012. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 42, 669-692
- Bedford, M.T., Richard, S., 2005. Arginine methylation an emerging regulator of protein function. *Mol Cell* 18, 263-272.
- Blackwell, S., O'Reilly, D.S., Reid, D., Talwar, D., 2011. Plasma dimethylarginines during the acute inflammatory response. *Eur J Clin Invest* 41, 635-641.
- Braff, J., Obare, E., Yerramilli, M., Elliott, J., Yerramilli, M., 2014. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *J Vet Intern Med* 28, 1699-1701.
- Bronson, R.T., 1982. Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *Am J Vet Res* 43, 2057-2059.
- Butler, J.S., Zurita-Lopez, C.I., Clarke, S.G., Bedford, M.T., Dent, S.Y., 2011. Protein-arginine methyltransferase 1 (PRMT1) methylates Ash2L, a shared component of mammalian histone H3K4 methyltransferase complexes. *J Biol Chem* 286, 12234-12244.
- Chen, H., Avital, Y., Segev, G., 2017. Biomarkers of acute kidney Injury. *Isr J Vet Med* 72, 3-12.
- Cheung, N., Chan, L.C., Thompson, A., Cleary, M.L., So, C.W., 2007. Protein arginine-methyltransferase-dependent oncogenesis. *Nat Cell Biol* 9, 1208-1215.

- Cianciolo, R., Hokamp, J., Nabity, M., 2016. Advances in the evaluation of canine renal disease. *Vet J* 215, 21-29.
- Cobrin, A.R., Blois, S.L., Kruth, S.A., Abrams-Ogg, A.C., Dewey, C., 2013. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J Small Anim Pract* 54, 647-655.
- Conti, M., Moutereau, S., Zater, M., Lallali, K., Durrbach, A., Manivet, P., Eschwege, P., Loric, S., 2006. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 44, 288-291.
- Crivellenti, L.Z., Cianciolo, R., Wittum, T., Lees, G.E., Adin, C.A., 2018. Associations of patient characteristics, disease stage, and biopsy technique with the diagnostic quality of core needle renal biopsy specimens from dogs with suspected kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 252, 67-74.
- Dahlem, D.P., Neiger, R., Schweighauser, A., Francey, T., Yerramilli, M., Obare, E., Steinbach, S.M.L., 2017. Plasma symmetric dimethylarginine concentration in dogs with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 31, 799-804. Data on file at IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.
- De Silva, P.M., Mohammed Abdul, K.S., Eakanayake, E.M., Jayasinghe, S.S., Jayasumana, C., Asanthi, H.B., Perera, H.S., Chaminda, G.G., Chandana, E.P., Siribaddana, S.H., 2016. Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for detection of chronic kidney disease of uncertain etiology (CKDu) among agricultural communities in Sri Lanka. *PLoS Negl Trop Dis* 10, e0004979.
- Dharnidharka, V.R., Kwon, C., Stevens, G., 2002. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40, 221-226.
- English, P.B., 1974. Acute renal failure in the dog and cat. *Aust Vet J* 50, 384-392.
- Finco, D.R., Brown, S.A., Brown, C.A., Crowell, W.A., Cooper, T.A., Barsanti, J.A., 1999. Progression of chronic renal disease in the dog. *J Vet Intern Med* 13, 516-528.
- Fliser, D., Kronenberg, F., Kielstein, J.T., Morath, C., Bode-Bogger, S.M., Haller, H., Ritz, E., 2005. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 16, 2456-2461.
- Forterre, S., Raila, J., Schweigert, F.J., 2004. Protein profiling of urine from dogs with renal disease using Protein Chip analysis. *J Vet Diagn Invest* 16, 271-277.
- Ghys, L.F., Paepe, D., Lefebvre, H.P., Reynolds, B.S., Croubels, S., Meyer, E., Delanghe, J.R., Daminet, S., 2016. Evaluation of cystatin C for the detection of chronic kidney disease in cats. *J Vet Intern Med* 30, 1074-1082.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Li, J., Yerramilli, M., Jewell, D.E., 2017. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in cats with kidney stones. *Plos One* 12.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K., Jewell, D.E., 2016. Serum concentrations of Symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 30, 794-802.

- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L.D., Jewell, D.E., 2015. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 29, 808-814.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Jewell, D.E., 2014a. Comparison of Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 28, 1676-1683.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Yu, S., Jewell, D.E., 2014b. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *Vet J* 202, 588-596.
- Han, W.K., Bailly, V., Abichandani, R., Thadhani, R., Bonventre, J.V., 2002. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 62, 237-244.
- Hokamp, J.A., Nabity, M.B., 2016. Renal biomarkers in domestic species. *Vet Clin Pathol* 45, 28-56.
- Humphreys, B.D., Xu, F., Sabbisetti, V., Grgic, I., Movahedi Naini, S., Wang, N., Chen, G., Xiao, S., Patel, D., Henderson, J.M., Ichimura, T., Mou, S., Soeung, S., McMahon, A.P., Kuchroo, V.K., Bonventre, J.V., 2013. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest* 123, 4023-4035.
- IRIS., 2016. International Renal Interest Society (IRIS) staging of CKD. <http://www.iris-kidney.com>. Accessed June 25, 2018.
- Jepson, R.E., Syme, H.M., Vallance, C., Elliott, J., 2008. Plasma asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, L-arginine, and nitrite/nitrate concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension. *J Vet Intern Med* 22, 317-324.
- Kai, K., Yamaguchi, T., Yoshimatsu, Y., Kinoshita, J., Teranishi, M., Takasaki, W., 2013. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a sensitive urinary biomarker of acute kidney injury in dogs receiving gentamicin. *J Toxicol Sci* 38, 269-277.
- Kakimoto, Y., Akazawa, S., 1970. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N¹-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem* 245, 5751-5758.
- Kaseda, R., Iino, N., Hosojima, M., Takeda, T., Hosaka, K., Kobayashi, A., Yamamoto, K., Suzuki, A., Kasai, A., Suzuki, Y., Gejyo, F., Saito, A., 2007. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 357, 1130-1134.
- Kiechl, S., Lee, T., Santer, P., Thompson, G., Tsimikas, S., Egger, G., Holt, D.W., Willeit, J., Xu, Q., Mayr, M., 2009. Asymmetric and symmetric dimethylarginines are of similar predictive value for cardiovascular risk in the general population. *Atherosclerosis* 205, 261-265.

- Kielstein, J.T., Salpeter, S.R., Bode-Boeger, S.M., Cooke, J.P., Fliser, D., 2006. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 21, 2446-2451.
- Kielstein, J.T., Boger, R.H., Bode-Boger, S.M., Frolich, J.C., Haller, H., Ritz, E., Fliser, D., 2002. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13, 170-176.
- Krzyzanowska, K., Mittermayer, F., Shnawa, N., Hofer, M., Schnabler, J., Etmuller, Y., Kapiotis, S., Wolzt, M., Scherthaner, G., 2007. Asymmetrical dimethylarginine is related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with Type 2 diabetes and albuminuria. *Diabet Med* 24, 81-86.
- Lee, Y.J., Hu, Y.Y., Lin, Y.S., Chang, C.T., Lin, F.Y., Wong, M.L., Kuo-Hsuan, H., Hsu, W.L., 2012. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Vet Res* 8, 248.
- Lund, E.M., Armstrong, P.J., Kirk, C.A., Kolar, L.M., Klausner, J.S., 1999. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 214, 1336-1341.
- Lunenburg, N., von Holtzen, R.A., Topper, R.F., Schwedhelm, E., Maas, R., Boger, R.H., 2012. Symmetric dimethylarginine is a marker of detrimental outcome in the acute phase after ischaemic stroke: role of renal function. *Clin Sci (Lond)* 122, 105-111.
- Marescau, B., Nagels, G., Possemiers, I., De Broe, M.E., Becaus, I., Billiouw, J.M., Lornoy, W., De Deyn, P.P., 1997. Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. *Metabolism* 46, 1024-1031.
- Mathioudaki, K., Scorilas, A., Ardavanis, A., Lymberi, P., Tsiambas, E., Devetzi, M., Apostolaki, A., Talieri, M., 2011. Clinical evaluation of PRMT1 gene expression in breast cancer. *Tumour Biol* 32, 575-582.
- Mathioudaki, K., Papadokostopoulou, A., Scorilas, A., Xynopoulos, D., Agnanti, N., Talieri, M., 2008. The PRMT1 gene expression pattern in colon cancer. *Br J Cancer* 99, 2094-2099.
- Monti, P., Benckroun, G., Berlato, D., Archer, J., 2012. Initial evaluation of canine urinary cystatin C as a marker of renal tubular function. *J Small Anim Pract* 53, 254-259.
- Mookerjee, R.P., Malaki, M., Davies, N.A., Hodges, S.J., Dalton, R.N., Turner, C., Sen, S., Williams, R., Leiper, J., Vallance, P., Jalan, R., 2007. Increasing dimethylarginine levels are associated with adverse clinical outcome in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology* 45, 62-71.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Boggess, M.M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Rakitin, A., Aguiar, J., Relford, R., 2015. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med* 29, 1036-1044.

- Nabity, M.B., Lees, G.E., Dangott, L.J., Cianciolo, R., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M., 2011. Proteomic analysis of urine from male dogs during early stages of tubulointerstitial injury in a canine model of progressive glomerular disease. *Vet Clin Pathol* 40, 222-236.
- O'Neill, D.G., Elliott, J., Church, D.B., McGreevy, P.D., Thomson, P.C., Brodbelt, D.C., 2013. Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. *J Vet Intern Med* 27, 814-821.
- Oberbauer, R., 2008. Biomarkers-a potential route for improved diagnosis and management of ongoing renal damage. *Transplant Proc* 40, S44-47.
- Peterson, M.E., Varela, F.V., Rishniw, M., Polzin, D.J., 2018. Evaluation of Serum Symmetric dimethylarginine concentration as a marker for masked chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 32, 295-304.
- Polzin, D.J., 2013. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 23, 205-215.
- Polzin, D.J., 2011. Chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 41, 15-30.
- Pomeroy, M.J., Robertson, J.L., 2004. The relationship of age, sex, and glomerular location to the development of spontaneous lesions in the canine kidney: analysis of a life-span study. *Toxicol Pathol* 32, 237-242.
- Raila, J., Buchholz, I., Aupperle, H., Raila, G., Schoon, H.A., Schweigert, F.J., 2000. The distribution of vitamin A and retinol-binding protein in the blood plasma, urine, liver and kidneys of carnivores. *Vet Res* 31, 541-551.
- Ravani, P., Tripepi, G., Malberti, F., Testa, S., Mallamaci, F., Zoccali, C., 2005. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 16, 2449-2455.
- Relford, R., Robertson, J., Clements, C., 2016. Symmetric dimethylarginine improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin N Am-Small* 46, 941-+.
- Ross, L., 2011. Acute kidney injury in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 41, 1-14.
- Seligson, D.B., Horvath, S., Shi, T., Yu, H., Tze, S., Grunstein, M., Kurdistani, S.K., 2005. Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence. *Nature* 435, 1262-1266.
- Tenstad, O., Roald, A.B., Grubb, A., Aukland, K., 1996. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 56, 409-414.
- Vaden, S.L., Levine, J., Breitschwerdt, E.B., 1997. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med* 11, 58-64.
- van Hoek, I., Daminet, S., 2009. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol* 160, 205-215.

- van Hoek, I., Daminet, S., Notebaert, S., Janssens, I., Meyer, E., 2008. Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. *J Immunol Methods* 329, 208-213.
- Veldink, H., Faulhaber-Walter, R., Park, J.K., Martens-Lobenhoffer, J., Bode-Boger, S., Schuett, H., Haghikia, A., Hilfiker-Kleiner, D., Kielstein, J.T., 2013. Effects of chronic SDMA infusion on glomerular filtration rate, blood pressure, myocardial function and renal histology in C57BL6/J mice. *Nephrol Dial Transplant* 28, 1434-1439.
- Viau, A., El Karoui, K., Laouari, D., Burtin, M., Nguyen, C., Mori, K., Pillebout, E., Berger, T., Mak, T.W., Knebelmann, B., Friedlander, G., Barasch, J., Terzi, F., 2010. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest* 120, 4065-4076.
- Von Hendy-Willson, V.E., Pressler, B.M., 2011. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *Vet J* 188, 156-165.
- Wang, D., Strandgaard, S., Iversen, J., Wilcox, C.S., 2009. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296, R195-200.
- Wasung, M.E., Chawla, L.S., Madero, M., 2015. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta* 438, 350-357.
- Yang, Y., Bedford, M.T., 2013. Protein arginine methyltransferases and cancer. *Nat Rev Cancer* 13, 37-50.
- Yang, J., Blum, A., Novak, T., Levinson, R., Lai, E., Barasch, J., 2002. An epithelial precursor is regulated by the ureteric bud and by the renal stroma. *Dev Biol* 246, 296-310.
- Yerramilli, M., Obare, E., Relford, R., Beall, M., Yerramilli, M., 2013. Stability of SDMA (Symmetrical Dimethyl Arginine) in canine and feline serum and plasma. *J Vet Intern Med* 27, 737-737.
- Zeisberg, M., Neilson, E.G., 2010. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 21, 1819-1834.
- Zhong, J., Cao, R.X., Zu, X.Y., Hong, T., Yang, J., Liu, L., Xiao, X.H., Ding, W.J., Zhao, Q., Liu, J.H., Wen, G.B., 2012. Identification and characterization of novel spliced variants of PRMT2 in breast carcinoma. *FEBS J* 279, 316-335.
- Zhong, J., Cao, R.X., Hong, T., Yang, J., Zu, X.Y., Xiao, X.H., Liu, J.H., Wen, G.B., 2011. Identification and expression analysis of a novel transcript of the human PRMT2 gene resulted from alternative polyadenylation in breast cancer. *Gene* 487, 1-9.

How to cite this article;

Pitchaya Matchimakul. Diagnostic biomarker SDMA for kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Integrative Sciences*. 2018; 16(3): 145-158
