

SDMA 的轻度升高表明了患肾脏疾病的风险更大，这通常是最早期的指标



关键研究要点

- 在 SDMA 出现一次轻度升高后，SDMA 在一年内有 72% 的概率再次增加。
- 当 SDMA 第一次增加时，81% 出现 SDMA 轻度升高的动物的肌酐在参考区间（RI）内。
- 在 SDMA 持续轻度升高后一年，一半的猫和犬的肌酐升高。
- SDMA 和肌酐的增加需要随访检测。研究数据表明在 1 个月内进行随访检测，因为等待时间越长，可能会有延迟诊断和/或疾病进展的风险。

介绍

已知早期发现肾脏损伤并开始适当的治疗可以延长患病动物的生存期。^{1,2,3}这突出了对称二甲基精氨酸（SDMA）作为肾小球滤过率（GFR）早期生物标志物的重要性，肾小球滤过率在肾功能下降 25% 的情况下升高。^{4,5}

SDMA 浓度轻度升高（结果在 15-19 μ g/dL 范围内），占爱德士参考实验室报告的 SDMA 浓度升高的 57%。SDMA 浓度轻度升高对患病动物预后的影响需要进一步澄清。SDMA 轻度升高可能是肾功能逐渐下降的第一个迹象，也可能是急性事件将会好转的信号。猫犬肾脏疾病的临床病程和结果通常不确定。

本研究的目的是通过评估这些结果持续的频率（随后是 SDMA 超过参考区间的重复实例）以及肌酐升高的时间来为 SDMA 浓度轻度升高的患病动物的临床病程提供一个基线预期。此外，研究检查了各种随访时间表，以建议何时进行进一步检测。

国际肾脏权益组织（IRIS）和爱德士均提供了关于如何将肾脏疾病分级以及在怀疑有肾脏疾病时采取什么随访行动的信息。^{6,7}本研究建立在这些资源的基础上，研究了数千只猫和犬在 SDMA 初始升高后一年内肾脏标志物的趋势，特别强调出现了 SDMA 结果轻度升高的动物。

研究设计

本研究考虑从 2015 年 7 月开始的 22 个月入组期内提交给爱德士参考实验室的所有美国猫和犬的生化检测。

要求动物年龄在 1 至 25 岁之间，至少有三次生化检测，包括在入组期间进行的爱德士 SDMA[®]检测。

为了限制纳入正出现肾脏疾病的动物，要求 SDMA 和肌酐的第一个结果（T0）在参考区间（RI）内（SDMA \leq 14 μ g/dL，猫的肌酐 \leq 2.3 mg/dL，犬的肌酐 \leq 1.5 mg/dL）。第二个结果（T1）没有值限制。仅要求遵循符合 T0 要求的生化结果。要求第三个结果（T2）在 T1 后的 14 天和 12 个月之间。该结果和所有随后的生化结果用于评估未来 SDMA 浓度升高的可能性、肌酐的一致性，并检查随访时间表。本研究的重点为 T1 SDMA 浓度高于 RI 上限（14 μ g/dL）的 16454 只猫和 16523 只犬，以及比较它们在下一次检测中 SDMA 浓度升高的概率与 T1 SDMA 浓度在 RI 范围内的 43764 只猫和 112999 只犬的该概率。

方法

在下次检测中，SDMA 浓度升高的概率计算为超出 RI 的 T2 SDMA 浓度的百分比，并以使用二项式精确方法计算的 95% 置信区间表示。累计转移强度的 Aalen-Johansen 估计量用于计算肌酐结果在 SDMA 升高后任何时间上升到 RI 以上的概率。⁸采用等效试验比较 T1 SDMA 浓度为 15-19 μ g/dL 并在 1 个月内随访检测的猫、犬的持续概率与随访 1 - 6 个月和 6 - 12 个月的猫、犬的持续概率。在使用 Holm-Bonferroni 方法进行多重比较调整后，在 5% 的显著性水平下使用了随访（T2）时 SDMA 浓度持续增加概率为 \pm 5% 的等效阈值。

本研究受限于对回顾性收集数据的依赖，即研究猫和犬有未知的诊断、治疗和结果。此外，研究要求动物进行三次或三次以上的生化检测，这可能会使样本偏向于选择接受更多兽医护理或健康状况较差的动物，而不是选择未接受定期诊断检测的动物。这项研究也可能受到幸存者偏见的限制，因为在进行三次生化检测之前死亡的动物不包括在内。研究数据不包括没有对肾脏标志物升高进行随访检测的动物。可用检测结果的使用意味着生化检测之间的时间是可变的，并且可能受到未知混杂变量的影响，可能并不代表所有的随访活动。

结果

图 1 显示了每个 T1 SDMA 浓度下 T2 SDMA 浓度升高的概率。在 T1 SDMA 浓度低于 RI ($\leq 14\mu\text{g/dL}$) 的动物中, T2 SDMA 浓度升高的概率仅为 9%。SDMA 浓度轻度升高 ($15-19\mu\text{g/dL}$) 的所有动物的平均概率为 48%, 是 T1 SDMA 浓度在 RI 内的动物的 5 倍以上。在 T1 SDMA 浓度轻度升高但在 T2 没有持续的猫和犬中, 近一半的猫和犬在这一年中 SDMA 浓度增加。这表明, SDMA 浓度轻度升高后, 一年内肾小球滤过率进一步受损的风险为 72% (图 2)。

随访时 SDMA 随 T1 SDMA 浓度的升高而升高的概率

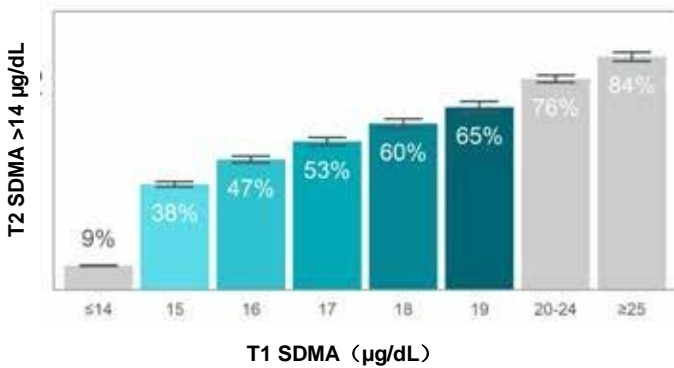


图 1. 随访时 SDMA 升高的概率随 T1 SDMA 浓度的升高而成比例上升

T1 SDMA 浓度轻度升高后, 随访检测中 SDMA 浓度升高的风险百分比

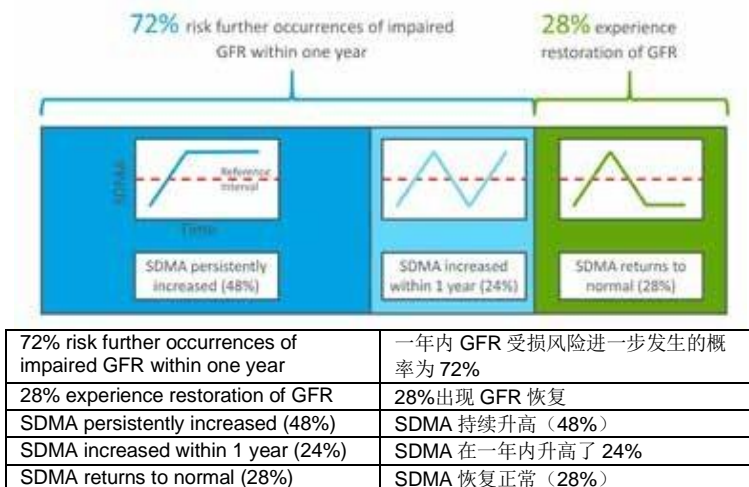


图 2 在 SDMA 浓度轻度升高的猫和犬中, 72% 的猫和犬的 SDMA 浓度在一年内再次升高

图 3 显示了 SDMA 持续升高 (T2 SDMA $> 14\mu\text{g/dL}$) 的猫和犬肌酐升高的百分比, 其中 T1 SDMA 浓度轻度升高。在 T1 时, 只有 19% 的动物的肌酐同时升高, 一年后增加到 48%。

T2 随访 SDMA 检测在不同的时间间隔进行。为了确定随访检测的时间是否影响 SDMA 浓度持续升高的概率, 本研究比较了在 1 个月内、1-6 个月以及初始升高后 6 个月至 1 年随访病例时 SDMA 浓度持续轻度升高的概率。持续概率在 $\pm 5\%$ 以内 (1-6 个月: $P < .001$; 6-12 个月: $P < .001$)。

自 T1 SDMA 浓度持续轻度升高以来, 肌酐按时间间隔升高的患病动物百分比

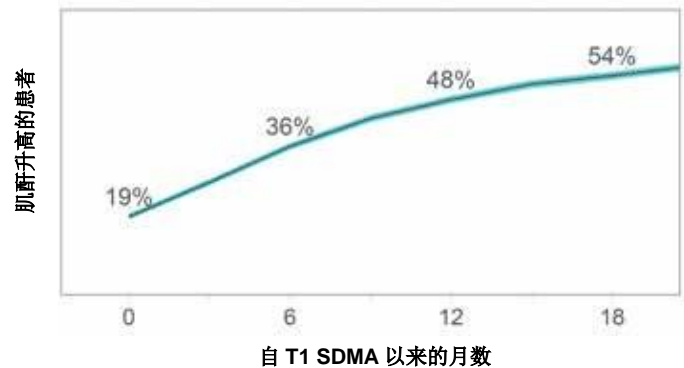


图 3. SDMA 浓度的持续轻度升高通常是肌酐升高的前兆

讨论

这项研究表明, SDMA 浓度的轻度升高通常是肾小球滤过率受损的第一个指标, 而且这种情况持续存在。研究还确定了功能性肾脏生物标志物进展的频率、一般时间框架和模式。值得注意的是, 随着 SDMA 轻度升高在 RI ($15-19\mu\text{g/dL}$) 内并超出 RI, SDMA 持续升高的概率明显增加。在下次检测中, 肾小球滤过率持续受损的概率为 48%, 这表明与在先前检测中 SDMA 浓度未升高的患病动物群体相比, 风险增加了五倍。综上所述, 这些观点为临床研究和随访中 SDMA 浓度的单次轻度升高提供了有力的证据。SDMA 保持在该浓度范围内的概率与肌酐相似 (爱德士未公布的数据), 尽管一个重要的区别是, 在持续发生的病例中, 轻度 SDMA 浓度升高是 GFR 下降 81% 的唯一指标。

并非所有肾小球滤过率受损的病例都有望持续，SDMA 浓度恢复至 RI 范围内的潜在原因包括成功治疗^{10,11}（例如液体、抗生素、高血压控制、饮食）、肾代偿^{11,12}、急性事件补救（例如脱水、毒性）、早期慢性肾脏疾病（SDMA 浓度等于或接近 RI）¹³以及生物或分析可变性。这项研究检查了 SDMA 指出在 SDMA 浓度的初始轻度升高后恢复 GFR 的群体中 GFR 进一步受损的风险。在这项研究中，当轻度升高的 SDMA 浓度恢复到 RI 范围内，并且从那一年开始可以进行进一步检测时，46% 的患病动物出现了另一次 SDMA 升高。这表明，SDMA 的单次升高显示患病动物未来 GFR 受损的概率比对照群体高得多，即使这种受损在随访检测中似乎恢复了。

当 SDMA 浓度持续轻度升高的患病动物也出现肌酐升高的纵向检查显示时，许多患病动物的早期肾脏疾病进展或持续肾小球滤过率受损的顺序和时间数据显示，SDMA 的升高通常发生在肌酐的升高之前，在 SDMA 浓度最初轻度升高一年后，近一半的猫和犬的肌酐也升高了。这一证据高度支持以前的报告，即 SDMA 是比肌酐^{4,5,14}更敏感和更早的肾小球滤过率降低的指标，并提供了从 SDMA 浓度轻度升高开始的临床环境中血清肾指标的平均时间表。

随访检测可以诊断肾脏疾病或确定肾小球滤过率受损的解决。在这项研究中，只有 16% 的轻度升高的 SDMA 结果在 1 个月内得到随访，但在一年内进行的所有随访中，持续概率相等。在肌酐升高之前，早检测可以早诊断，干预成功的概率更大。

结论

这项研究表明了识别和研究单次轻度升高的 SDMA 浓度的重要性。通过适当的诊断随访，轻度升高的 SDMA 浓度有助于识别肾小球滤过率持续受损和潜在肾脏疾病。这些发现建立了病情进展的时间表，并支持在 SDMA 初始升高的一个月内进行随访诊断（包括爱德士 SDMA[®]检测）的建议。这项研究强调，即使肾小球滤过率恢复，也需要连续监测 SDMA 和肌酐。

参考文献

1. Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *J Vet Intern Med.* 2008;22(5):1111–1117. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0163.x
2. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235–242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x
3. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *JAVMA.* 2002;220(8):1163–1170. doi:10.2460/javma.2002.220.1163
4. Nabyt MB, Lees GE, Boggess MM, et al. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2015;29(4):1036–1044. doi:10.1111/jvim.12835
5. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2014;28(6):1676–1683. doi:10.1111/jvim.12445
6. IDEXX Laboratories. IDEXX SDMA algorithm. www.idexx.com/files/idexx-sdma-test-algorithm.pdf. Accessed March 26, 2020.
7. International Renal Interest Society. IRIS staging of CKD (modified 2019). www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf. Accessed March 26, 2020.
8. Odd A. Nonparametric inference in connection with multiple decrement models. *Scand J Statist.* 1976;3(1):15–27.
9. Data on file at IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA. (ID: 091_191231143138)
10. Hall JA, MacLeay J, Yerramilli M, et al. Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153654. doi:10.1371/journal.pone.0153654
11. Dicker SE, Shirley DG. Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J Physiol.* 1971;219(3):507–523. doi:10.1113/jphysiol.1971.sp009675
12. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev.* 1979;59(1):137–164. doi:10.1152/physrev.1979.59.1.137
13. Relford R, Robertson J, Clements C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):941–960. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.010
14. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Almes K, Jewell DE. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2016;30(3):794–802. doi:10.1111/jvim.13942