



เชียงใหม่สัตวแพทยสาร
Chiang Mai Veterinary Journal

ISSN; 1685-9502 (print) 2465-4604 (online)

Website; www.vet.cmu.ac.th/cmjv



บทความปริทัศน์

ข้อมูลทันสมัยของตัวชี้วัดทางชีวภาพของโรคไตเรื้อรังในแมว

คณางค์ ปิยะรังษี

ภาควิชาคลินิกสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมืองเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่ 50100

บทคัดย่อ โรคไตเรื้อรัง เป็นโรคหนึ่งที่เกิดขึ้นได้บ่อยในแมวอายุมาก การตรวจการทำงานของไตที่เป็นมาตรฐานคือ การวัดค่าอัตรากรองของไต แต่วิธีการนี้มีความซับซ้อนและไม่นิยมปฏิบัติในทางสัตวแพทย์ ค่าครีเอตินิน และค่ายูเรียในเลือดที่สูงขึ้น หรือค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะที่ลดลง จึงถูกใช้ในการวินิจฉัยโรคไตในแมว แต่การตรวจได้จากวิธีนี้เมื่อได้มีการทำงานที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 75 ดังนั้นการประเมินการทำงานของไตจึงจำเป็นต้องมีเครื่องมือวินิจฉัยที่บอกการเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพการทำงานของไตได้รวดเร็วกว่านี้ บทความนี้ได้ทบทวนการรายงานสารบ่งชี้ทางชีวภาพของโรคไตเรื้อรังในแมว และอภิปรายการใช้ สารบ่งชี้ทางชีวภาพ ในการตรวจหาโรคไตเรื้อรัง ในแมวได้ตั้งแต่แรกเริ่ม สารบ่งชี้ทางชีวภาพของไตอาจทดแทนกระบวนการที่ยุ่งยากสำหรับประเมินการดำเนินไปของโรคไต สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ไตเริ่มเกิดความเสียหาย

คำสำคัญ สารบ่งชี้ทางชีวภาพของไต, โรคไตเรื้อรัง, แมว

* ผู้รับผิดชอบบทความ คณางค์ ปิยะรังษี ภาควิชาคลินิกสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ต.แม่เหียะ อ.เมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50100 โทรศัพท์ 053-948015 อีเมล kakanangjp@gmail.com

ข้อมูลบทความ วันที่ได้รับบทความ 9 ตุลาคม พ.ศ.2560 วันที่ได้รับการตีพิมพ์ 6 ธันวาคม พ.ศ.2560 วันที่ตีพิมพ์ออนไลน์ 19 ธันวาคม พ.ศ.2560

Review Article

Update on biomarkers in feline chronic kidney disease

Kakanang Piyarungsri

*Department of Companion Animal & Wildlife Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University,
Chiang Mai 50100*

Abstract Chronic kidney disease (CKD) is one of the most commonly found in geriatric cats. The gold standard for identifying renal function is measurement of glomerular filtration rate (GFR), but it is difficult to perform and rarely done in veterinary practice. To assess the renal function, increased serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) or decreased urine specific gravity (USG) are routinely diagnosed kidney disease in cats. However, the kidney disease was detected from these diagnoses when kidney function had decreased more than 75%. Therefore, the assessment of renal function need for the diagnostic tools which early identify performance charge of kidney function. This article reviews the reports of feline CKD biomarkers and discusses their use in early detecting feline CKD. The renal biomarkers may replace the difficult procedure for the assessment of progressive kidney disease and early identify kidney damage.

Keywords: renal biomarkers, chronic kidney disease, feline.

Corresponding author: Kakanang Piyarungsri Department of Companion Animal & Wildlife Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University, 155, Maehia sub-district, Meuang district, Chiang Mai, 50100. Tel: 053-948015; email: kakanangjp@gmail.com

Article history: received manuscript: 9 October 2017, accepted manuscript: 6 December 2017, published online: 19 December 2017

บทนำ

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) คือภาวะที่ไตข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างสูญเสียหน้าที่และโครงสร้างไป ทำให้อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ลดลงมากกว่าร้อยละ 75 เป็นระยะเวลาานานกว่า 3 เดือน (Polzin, 2011) โดยสมาคมนานาชาติเกี่ยวกับโรคไต (International Renal Interest Society; IRIS) ได้แบ่งโรคไตเรื้อรังในแมวเป็น 4 ระยะ ตามค่าครีเอตินีน (creatinine) ประกอบด้วยระยะที่หนึ่ง (non-azotemic) พบค่าครีเอตินีนในเลือดน้อยกว่า 1.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระยะที่สอง (mild renal azotemia) พบค่าครีเอตินีนในเลือด 1.6 – 2.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระยะที่สาม (moderate renal azotemia) พบค่าครีเอตินีนในเลือด 2.8 – 5.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และระยะที่สี่ (severe renal azotemia) พบค่าครีเอตินีนในเลือดสูงกว่า 5.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (Brown, 2004) สำหรับภาวะโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) และความดันโลหิตสูง (hypertension) ก็เข้าร่วมในการแบ่งระยะโรคไตเรื้อรังด้วย ความชุกของประชากรแมวที่เป็นโรคไตเรื้อรัง ในประเทศสหรัฐอเมริกาเท่ากับร้อยละ 1.9 ของประชากรแมวทั้งหมดของประเทศ (Lund et al., 1999) ในประเทศออสเตรเลียพบความชุกแมวเป็นโรคไตเรื้อรังที่รักษาในโรงพยาบาลสัตว์มากกว่าร้อยละ 20 (Watson, 2001) สำหรับประเทศไทยมีรายงานอัตราการป่วยของแมวที่เป็นไตวายเรื้อรังที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จำนวน 6 ตัวต่อแมว 1,000 ตัว (Pusoonthornthum et al., 2010) แมวป่วยส่วนใหญ่มีลักษณะการดำเนินของโรคที่มีความรุนแรงมากขึ้น อาการทางคลินิกจะแสดงมากขึ้นตามการสะสมของของเสียและสารพิษในเลือด หรือเพิ่มขึ้นจากการตอบสนองของร่างกายต่อโรค อาการที่พบบ่อยคือปัสสาวะมาก (polyuria) กินน้ำมาก (polydipsia) ภาวะ

ขาดน้ำ (dehydration) น้ำหนักลด (weight loss) และเยื่อเมือกซีด (pale mucous membrane) อาการอื่นที่พบได้บ้าง เช่น ขนมีคุณภาพต่ำ (poor coat) ความดันเลือดสูง (hypertension) อาเจียน (vomiting) มีกลิ่นปาก (halitosis) และอ่อนแรง (weakness)

ปัจจัยเสี่ยงของโรคไตเรื้อรัง ในแมว ได้แก่ อายุที่มากขึ้น (Elliot and Barber, 1998; Lawler et al., 2006) เพศผู้มากกว่าเพศเมีย (White et al., 2006; Piyarungsri and Pusoonthornthum, 2017) ปริมาณโปรตีนและฟอสฟอรัสในอาหารที่สูง (Harte et al., 1994; Elliott et al., 2000) และการเลี้ยงแบบปล่อยนอกบ้าน (Piyarungsri and Pusoonthornthum, 2017) ในส่วนของโรคติดเชื้อที่มีความสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรังในแมว เช่น โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวในแมว (feline leukemia virus; FeLV) (Hofmann-Lehmann et al., 1997) โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องในแมว (feline immunodeficiency virus infection; FIV) (White et al., 2010; Poli et al., 2012), โรคเยื่อช่องท้องอักเสบในแมว (feline infectious peritonitis; FIP) และโรคฉี่หนู (Leptospirosis) (Rodriguez et al., 2014) นอกจากนี้ผลการศึกษาในประเทศไทยพบว่า แมวที่กินอาหารสำเร็จรูปชนิดแห้ง (commercial dry food) มีโอกาสเสี่ยงที่จะเป็นโรคไตเรื้อรังได้น้อยกว่าแมวที่กินอาหารชนิดอื่น (Piyarungsri and Pusoonthornthum, 2017) พบการสร้างสารอนุมูลอิสระในแมวโรคไตเรื้อรังมากกว่าแมวสุขภาพดีที่มีอายุใกล้เคียงกัน (Webb and Falkowski, 2009; Krofic Zel et al., 2014; Piyarungsri and Pusoonthornthum, 2016) อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงสาเหตุหลักที่แน่ชัดของการเกิดโรคพบเพียงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) ที่คือไตอักเสบบริเวณอินเตอร์สตีเชียลของท่อไต (tubulointerstitial nephritis) (Minkus et al., 1994; Lawler et al., 2006; Polzin, 2011)

วิธีการตรวจการทำงานของไตที่เป็นมาตรฐานนั้นคือ การวัดค่าอัตราการกรองของไต แต่วิธีการนี้

ค่อนข้างยุ่งยากและไม่นิยมปฏิบัติในทางสัตวแพทย์ ปัจจุบันจะประเมินการทำงานของไตในแมวจากการพิจารณาค่าครีเอตินีน (สูงกว่า 1.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และค่ายูเรียในเลือด (blood urea nitrogen; BUN) (สูงกว่า 35 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ที่เพิ่มสูงขึ้น หรือเรียกว่าภาวะอะโซเทเมีย (azotemia) และค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ (urine specific gravity; USG) ที่ลดลงต่ำกว่า 1.030 (Mayer-Roenne et al., 2007) อย่างไรก็ตาม การทำงานของไตต้องลดลงมากกว่าร้อยละ 75 จึงจะสามารถวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตจากค่าเหล่านี้ได้ (Polzin, 2011) แต่พบว่าค่าครีเอตินีนสามารถเพิ่มสูงขึ้นได้จากสิ่งรบกวน เช่น การมีมวลของกล้ามเนื้อมาก ภาวะอะโซเทเมียก่อนไต (pre-renal azotemia) เช่น ภาวะขาดน้ำ (dehydration) และภาวะอะโซเทเมียหลังไต (post-renal azotemia) เช่น นิ่วในกระเพาะปัสสาวะ นอกจากนี้ค่าครีเอตินีน ยังมีความสัมพันธ์แบบไม่เป็นเส้นตรงกับค่าอัตราการกรองของไต อีกด้วย ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการค้นหาการวินิจฉัยที่มีประสิทธิภาพเพื่อใช้ในการประเมินการทำงานของไต ซึ่งสารบ่งชี้ทางชีวภาพของไต (renal biomarker) จะสามารถใช้วินิจฉัยเพื่อทราบการเกิดโรคไตได้ตั้งแรกและเร็วกว่าค่าครีเอตินีน มีความจำเพาะต่อการทำงานของไต บทความนี้มีวัตถุประสงค์นำเสนอความรู้เกี่ยวกับสารบ่งชี้ทางชีวภาพของไต ที่มีศักยภาพต่อการวินิจฉัยการเกิดโรคไตเรื้อรังในแมว อภิปรายข้อดีหรือข้อจำกัดของสารบ่งชี้แต่ละชนิด และชี้ให้เห็นสารที่มีแนวโน้มจะนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิกในแมวได้ในอนาคตอันใกล้ โดยแบ่งสารบ่งชี้ทางชีวภาพออกตามการใช้ประโยชน์ คือ สำหรับการตรวจพบในระยะแรก (early detection) และสำหรับประเมินการดำเนินไปของโรคไต (the assessment of progressive kidney disease)

การตรวจพบในระยะแรก

ซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีน

(Symmetric dimethylarginine; SDMA)

ซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนเป็นผลผลิตพลอยได้ (byproduct) ที่เกิดจากเติมหมู่เมทิลของกรดอะมิโนชนิดอาร์จินีนและโปรตีนภายในเซลล์ในกระบวนการสลายโปรตีน โดยจะถูกปล่อยในกระแสเลือดเมื่อมีการสลายของโปรตีน และถูกขับออกที่หน่วยกรองของไต สำหรับค่าความเข้มข้นของซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนในเลือดจะใช้เป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพ เพื่อประเมินค่าอัตราการกรองของไต ในมนุษย์มีการศึกษาสารบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับโรคไต ที่มีส่วนประกอบใกล้เคียงกับซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนคือ เอซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีน (asymmetric dimethylarginine; ADMA) ซึ่งทั้ง ซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนและเอซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนจะพบได้ในปริมาณมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต เอซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนถูกเมตาบอลิซึมก่อนผ่านไต แต่ซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนนั้นจะถูกกำจัดออกที่ไต (Vallance et al., 1992) การศึกษาต่อมาเกี่ยวกับค่าซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 135 ราย พบว่าสารชนิดนี้เป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีประสิทธิภาพสำหรับโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากปริมาณที่พบทั้งในซีรัมและปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตโดยประเมินจากค่าอัตราการกรองของไต ($R = 0.916$; $P < 0.0001$) (Marescau et al., 1997) การศึกษาค่าซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนและโรคไตเรื้อรังทางด้านสัตวแพทย์นั้นมีรายงานครั้งแรกในแมวที่ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรัง พบว่าค่าซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนในพลาสมาจะเพิ่มสูงขึ้นในแมวที่ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังและสัมพันธ์กับระดับของครีเอตินีนในเลือด ($R = 0.741$; $P < 0.001$) (Jepson et al., 2008) ค่าซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีนมีความสัมพันธ์กับค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าค่าครีเอตินีน และมีคุณสมบัติที่ดีกว่าค่าครีเอตินีน คือไม่

ถูกรบกวนจากการมีมวลของกล้ามเนื้ออีกด้วย (Hall et al., 2015) ระดับซิมเมตริกโดเมทิลอาร์จินีนในเลือดสามารถระบุภาวะโรคไตเรื้อรังในแมวได้รวดเร็วกว่าการพิจารณาจากค่าครีเอตินีน (Hall et al., 2014) ในแมวที่มึการทำงานของไตลดลงจะมีค่าความเข้มข้นของซิมเมตริกโดเมทิลอาร์จินีนในเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าอัตราการกรองของไต และ ซิมเมตริกโดเมทิลอาร์จินีน ($R^2 = 0.82, P < 0.001$) ใกล้เคียงกับความสัมพันธ์ระหว่างค่าอัตราการกรองของไตและค่าครีเอตินีน ($R^2 = 0.81, P < 0.001$) (Braff et al., 2014) ในปี พ.ศ. 2560 ได้มีการศึกษาค่าซิมเมตริกโดเมทิลอาร์จินีนในแมวที่มีนิ่วในไตซึ่งอาจพัฒนาให้เกิดโรคไตเรื้อรังในอนาคต พบว่าแมวที่มีนิ่วในไตจะมีค่าซิมเมตริกโดเมทิลอาร์จินีนที่เพิ่มสูงขึ้นก่อนจะพบค่าครีเอตินีนเพิ่มสูงขึ้น และแมวที่มีนิ่วในไตยังมีค่าซิมเมตริกโดเมทิลอาร์จินีนมากกว่ากลุ่มแมวสุขภาพดีที่มีอายุใกล้เคียงกันอย่างมีนัยสำคัญ (Hall et al., 2017) ปัจจุบันในบางประเทศจึงได้มีการนำเอาซิมเมตริกโดเมทิลอาร์จินีนมาใช้เป็น สารบ่งชี้ทางชีวภาพของไตในแมว โดยสามารถตรวจจากตัวอย่างซีรัมของแมว เพราะซิมเมตริกโดเมทิลอาร์จินีนมีความจำเพาะต่อการทำงานของไตและสามารถระบุความเสียหายของไตได้เร็วกว่าค่าครีเอตินีน ซึ่งต้องรอให้ไตมีความเสียหายมากกว่าร้อยละ 75 จึงจะสามารถระบุภาวะโรคไตเรื้อรังได้

นิวโทรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลิน (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL)

นิวโทรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลิน หรือ ไลโปคาลิน 2 เป็นไกลโคโปรตีนโมเลกุลขนาดเล็ก (25 กิโลดาลตัน) พบในแกรนูโลไซต์ชนิดนิวโทรฟิล พบว่านิวโทรฟิลเจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลิน ผลิตมากขึ้นในการตอบสนองต่อการอักเสบซึ่ง

มีความสัมพันธ์กับการบาดเจ็บของเยื่อบุ (epithelial injury) ในภาวะความเสียหายต่อไตแบบเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) (Kjeldsen et al., 2000) การศึกษาในหนูทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดความเสียหายต่อไตแบบเฉียบพลันด้วยสารพิษ ส่งผลให้มีการสร้างสารนิวโทรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลินในเซลล์ของท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) เพิ่มมากขึ้น (Mishra et al., 2004) ในมนุษย์มีการใช้ค่านิวโทรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลินในการประเมินและพยากรณ์ภาวะความเสียหายต่อไตแบบเฉียบพลัน ภายหลังจากผ่าตัดหัวใจ (Mishra et al., 2005) นอกจากนี้พบว่าระดับของสารนิวโทรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลินในปัสสาวะยังมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงเพิ่มมากขึ้นของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วยที่เป็นมนุษย์อีกด้วย (Viau et al., 2010) ในสุนัขมีรายงานว่านิวโทรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลินในปัสสาวะเป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่ไวต่อการพบภาวะความเสียหายต่อไตแบบเฉียบพลัน (Lee et al., 2012; Kai et al., 2013; Zhou et al., 2014) ตัวอย่างการตรวจนิวโทรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลินในปัสสาวะของสุนัขด้วยวิธีอีไลซ่า (Enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) เพื่อประเมินภาวะความเสียหายต่อไตแบบเฉียบพลันภายหลังจากผ่าตัด พบว่าระดับของนิวโทรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลินในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นได้ก่อน 12 ชั่วโมง ภายหลังจากผ่าตัด มีความไวกว่าการเพิ่มของครีเอตินีน (Lee et al., 2012) และพบว่าค่านิวโทรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลินทั้งในปัสสาวะและเลือดยังสามารถใช้ช่วยประเมินการดำเนินไปของภาวะโรคไตเรื้อรังในสุนัขได้ (Hsu et al., 2014) สำหรับการศึกษาในแมวนั้น พบว่าค่านิวโทรฟิล เจลาตินเนส-แอสโซซิเอเตด ไลโปคาลินในปัสสาวะต่อค่าครีเอตินีนในปัสสาวะ จากการตรวจด้วยวิธีอีไลซ่า ในกลุ่มแมวโรคไตเรื้อรังที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติมีค่ามากกว่ากลุ่มแมวสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ จึงกล่าวได้ว่าค่านิวโทรฟิล เจลา

ดินส-แอซโซซิเอเตด ไลโปคาลินในปัสสาวะเป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่ดีอีกตัวหนึ่งในการพยากรณ์และติดตามการดำเนินไปของภาวะโรคไตเรื้อรังในแมว (Wang et al., 2017)

ประเมินการดำเนินไปของโรคไต

สารบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับใช้ประเมินการดำเนินไปของโรคไตนั้น แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มย่อย คือ ฟังคิไต (renal fibrosis) ความสมดุลของฟอสฟอรัส (phosphate homeostasis) และตัวบ่งชี้ความผิดปกติของท่อหน่วยไต (markers of tubular dysfunction)

ฟังคิไต (Renal fibrosis)

ทรานส์ฟอร์มมิ่ง โกรทแฟคเตอร์ เบต้า (Transforming growth factor beta; TGF-β)

ทรานส์ฟอร์มมิ่ง โกรทแฟคเตอร์ เบต้าเป็นสารสื่อกลางโปรไฟโบรติก (pro-fibrotic mediator) ที่สำคัญเนื่องจากมีหน้าที่ควบคุมกระบวนการหาย (healing process) กระบวนการนี้จะมีการสร้างเนื้อเยื่อเส้นใย (fibrous tissue) เป็นจำนวนมาก มีรายงานการศึกษาพบว่าระดับทรานส์ฟอร์มมิ่ง โกรทแฟคเตอร์ เบต้าจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยเช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) (Szekanecz et al., 1995) การอักเสบของทางเดินอาหาร (Wu et al., 2007) กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) (Hao et al., 1999) และโรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) (Yamamoto et al., 1996) ทรานส์ฟอร์มมิ่ง โกรทแฟคเตอร์ เบต้าเป็นสารสื่อกลางที่พบได้มากในไต และภาวะการอักเสบบริเวณอินเตอริสตีเลียลของท่อไต มักจะมีการสร้างเส้นใยบริเวณเนื้อเยื่อรอบท่อไตและส่งผลทำให้ไตอักเสบ ซึ่งเป็นรอยโรคที่สำคัญและพบได้บ่อยในแมวโรคไตเรื้อรัง (Minkus et al., 1994; Lawler et al., 2006; Polzin, 2011) มีหลายรายงานก่อนนี้พบว่า ทรานส์ฟอร์มมิ่ง โกรทแฟคเตอร์ เบต้า สามารถถูกเหนี่ยวนำให้สร้างเพิ่มขึ้น

จากหลายสาเหตุ เช่น การทำงานของระบบ เรนิน-แองจิโอเทนซิน-แอลโดสเตอโรน (renin-angiotensin-aldosterone system) (Wolf, 2006) ภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) (Orphanides et al., 1997) ภาวะโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) (Eddy and Giachelli, 1995) และภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) (Shin et al., 2008) นอกจากนี้การอักเสบบริเวณอินเตอริสตีเลียลของท่อไตยังมีความสัมพันธ์กันกับระดับความรุนแรงของภาวะอะซิทีเมีย ภาวะโลหิตจาง (anemia) ภาวะฟอสฟอรัสสูงในเลือด (hyperphosphatemia) และภาวะโปรตีนในปัสสาวะในแมวโรคไตเรื้อรัง (Chakrabarti et al., 2013) พบความสัมพันธ์กันระหว่างการทำงานของไตและภาวะการอักเสบบริเวณอินเตอริสตีเลียลของท่อไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (Nath, 1992) และแมวโรคไตเรื้อรัง (Yabuki et al., 2010; Chakrabarti et al., 2013) โดยแมวโรคไตเรื้อรังที่มีค่าครีเอตินีนเพิ่มสูงขึ้นก็จะพบรอยโรคการอักเสบบริเวณอินเตอริสตีเลียลของท่อไตจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่เพิ่มมากขึ้น (Yabuki et al., 2010) ในแมวป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติพบว่าระดับสารทรานส์ฟอร์มมิ่ง โกรทแฟคเตอร์ เบต้าในปัสสาวะเพิ่มสูง (Arata et al., 2005; Habenicht et al., 2013) แมวโรคไตเรื้อรังสามารถพบสัดส่วนของทรานส์ฟอร์มมิ่ง โกรทแฟคเตอร์ เบต้า-1 ในปัสสาวะต่อค่าครีเอตินีนในปัสสาวะ (urine TGF-β1:urine creatinine ratio) สูงกว่าแมวสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับ ทรานส์ฟอร์มมิ่ง โกรทแฟคเตอร์ เบต้า-1 ในเลือดของแมวทั้งสองกลุ่ม (Arata et al., 2005) การศึกษาต่อมาพบว่าสัดส่วนของทรานส์ฟอร์มมิ่ง โกรทแฟคเตอร์ เบต้า-1 ต่อค่าครีเอตินีนทั้งในปัสสาวะและเลือดของแมวโรคไตเรื้อรังมีค่าสูงกว่าแมวสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ (Habenicht et al., 2013) การตรวจค่าทรานส์ฟอร์มมิ่ง โกรทแฟคเตอร์ เบต้า-1 ในแมวสามารถตรวจได้จาก

ตัวอย่างที่เป็นซี่รุ่มและปัสสาวะด้วยวิธีอีไลซ่าโดยสารนี้จัดว่าเป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่ดีอีกชนิดหนึ่งสำหรับการติดตามการรักษาและการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในแมว แต่อย่างไรก็ตามทั้งสองการศึกษาข้างขาดข้อมูลทางจุลพยาธิวิทยาถึงความสัมพันธ์กับค่าที่วัดได้จากปัสสาวะและเลือด

ทรานส์กลูตามิเนส-2

(Transglutaminase 2; TG-2)

ทรานส์กลูตามิเนส-2 เป็นเอนไซม์ในตระกูลทรานส์กลูตามิเนสที่มีขนาดโมเลกุล 78 กิโลดาลตัน มีความสำคัญในการประสานโครงสร้างของโปรตีน โดยเฉพาะเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ (extracellular matrix) ทำหน้าที่ในการกระตุ้นการสร้างพันธะโควาเลนต์ระหว่างกรดอะมิโนชนิดกลูตามีน (glutamine) และไลซีน (lysine) โดยการแสดงออกของเอนไซม์ทรานส์กลูตามิเนส-2 มีความเกี่ยวข้องกับทรานส์ฟอร์มมิ่งโกรทแฟกเตอร์ เบต้า-1 และเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ นำไปสู่การสร้างเนื้อเยื่อเส้นใย (Shweke et al., 2008) พบความสัมพันธ์กันระหว่างทรานส์กลูตามิเนส-2 และการเกิดพังผืดที่ไตในหนูทดลอง (Huang et al., 2009) มนุษย์ (Johnson, 2003) และแมว (Sánchez-Lara et al., 2015) พบว่าการให้ตัวยับยั้งทรานส์กลูตามิเนส-2 สามารถลดความรุนแรงของภาวะการเกิดพังผืดในหนูที่เป็นโรคไตได้ (Huang et al., 2009) สำหรับการศึกษทางจุลพยาธิวิทยาของไตแมวที่มีภาวะอะโซทีเมียที่ไต จำนวน 10 ตัว พบว่าโปรตีนทรานส์กลูตามิเนส-2 และการทำงานมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ ภาวะการเกิดพังผืดบริเวณอินเตอร์สตีเชียลของท่อไต ค่าครีเอตินิน ค่ายูเรีย และค่าฟอสฟอรัสในเลือดซึ่งบ่งบอกถึงความรุนแรงของภาวะโรคไตเรื้อรัง ข้อดีของค่าทรานส์กลูตามิเนส-2 นี้มีประโยชน์ในการติดตามการรักษาเพื่อดูการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในแมว โดยเฉพาะภาวะพังผืดที่ไตแต่อย่างไรก็ตามการวัดค่าทรานส์กลูตามิเนส-2 จำเป็นต้องใช้ตัวอย่างจาก

เนื้อเยื่อของไต ซึ่งยากต่อการติดตามในแมวที่มีชีวิต เพราะอาจมีข้อแทรกซ้อนมากในการเก็บตัวอย่าง

ยีนตระกูลบีซีแอล-2

(Bcl-2 family genes)

ยีนตระกูลบีซีแอล-2 ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการการตายของเซลล์ หรือเรียกว่ากระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ยีนตระกูลบีซีแอล-2 ประกอบด้วยยีนโปรและแอนตี้อะพอพโทซิส (pro- และ anti-apoptotic genes) *Bax* และ *Bad* เป็นยีนโปรอะพอพโทซิส สำหรับ *Bcl-2* และ *Bcl-XL* เป็นยีนแอนตี้อะพอพโทซิส กระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสมีความสำคัญในการดำเนินไปของการที่มีพังผืดในไต จากกลไกที่มีการแสดงออกของยีน *Bax* เพิ่มมากขึ้น และระดับของยีน *Bcl-2* ลดลง (Yang et al., 2001) มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างยีนกลุ่มตระกูลบีซีแอลทูและโรคไต โดยพบภาวะพองยีน *Bcl-2* ในหนูที่มีถุงน้ำจำนวนมากในไต (polycystic kidneys) (Veis et al., 1991) พบระดับโปรตีน *Bax* สูงในเซลล์ไกลเมอรูลัสหลังจากการตัดไตออก (Hattori et al., 1998) โดยกระบวนการอะพอพโทซิสมีความสัมพันธ์กับภาวะโรคไตเรื้อรังในหนูทดลอง (Yang et al., 2001) พบการลดลงของการแสดงออกของยีน *Bcl-2* ของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (Fernández-Fresnedo et al., 2000) ประกอบกับการศึกษาในแมวโรคไตเรื้อรัง พบว่ามีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำกว่ากลุ่มแมวสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ (Kralova-Kovarikova et al., 2016) ซึ่งคาดว่าน่าจะเป็นผลจากกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสที่เกี่ยวข้องกับภาวะโรคไตเรื้อรัง

ความสมดุลของฟอสฟอรัส (Phosphate homeostasis)

ไฟโบรบลาสต์ โกรทแฟคเตอร์-23

(Fibroblast growth factor 23; FGF-23)

ไฟโบรบลาสต์ โกรทแฟคเตอร์-23 ถูกสร้างจากเซลล์ออสติโอเบลาสต์ (osteoblast) และเซลล์ออสติโอไซต์ (osteocyte) มีความสำคัญในกระบวนการเมตาบอลิซึมของฟอสฟอรัสและวิตามินดี โดยการตรวจระดับไฟโบรบลาสต์ โกรทแฟคเตอร์-23 ด้วยวิธีอิมมูโนแอสซายในเลือดของแมวอายุมากที่มีภาวะอะซิทีเมียจะมีค่าสูงกว่าแมวสุขภาพดีที่มีอายุใกล้เคียงกัน และพบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างค่าไฟโบรบลาสต์ โกรทแฟคเตอร์-23 กับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (parathyroid hormone; PTH) สามารถยับยั้งบอกลีภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากเกินไปจากโรคไต (renal secondary hyperparathyroidism) (Finch et al., 2013) และค่าไฟโบรบลาสต์ โกรทแฟคเตอร์-23 ในเลือดยังมีค่าลดลงในแมวอายุมากที่ป่วยด้วยโรคไตเรื้อรังร่วมกับ ทั้งมีและไม่มีภาวะฟอสฟอรัสสูงในเลือดที่ได้รับอาหารสำหรับโรคไตซึ่งมีปริมาณฟอสฟอรัสต่ำ (Geddes et al., 2013) ไฟโบรบลาสต์ โกรทแฟคเตอร์-23 มีค่าเพิ่มสูงขึ้นก่อนที่แมวจะพัฒนาเข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรัง ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของค่าไฟโบรบลาสต์ โกรทแฟคเตอร์-23 อาจจะเป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับระบุการสูญเสียสมดุลของฟอสฟอรัสในแมวโรคไตเรื้อรังได้

ตัวบ่งชี้ความผิดปกติของท่อหน่วยไต

(Markers of tubular dysfunction)

เอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซามินิเดส

(N-acetyl-β-D-glucosaminidase; NAG)

เอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซามินิเดสจัดเป็นเอนไซม์โมเลกุลขนาดใหญ่ (150 กิโลดาลตัน) พบได้มากในเซลล์หลอดไตส่วนต้น (renal proximal tubule) (Bourbouze et al., 1984) โดยตรวจพบได้ในปัสสาวะของมนุษย์และสัตว์สุขภาพดีในปริมาณต่ำ เมื่อเซลล์ท่อไตมีความเสียหายจะพบเอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซา

มินิเดสได้มากขึ้น ดังนั้นสารนี้จึงเป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่ดีในการระบุความเสียหายของท่อไตในแมว (Sato et al., 2002) สามารถวัดระดับของเอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซามินิเดสทั้งในสุนัขและแมวได้โดยวิธี enzymatic colorimetric NAG assay (Jepson et al. 2010; Smets et al. 2010) ในแมวนั้นไม่พบความแตกต่างของค่าเอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซามินิเดสในปัสสาวะระหว่างเพศผู้และเมีย (Jepson et al., 2010) ระดับเอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซามินิเดสในปัสสาวะจะเพิ่มสูงขึ้นในแมวมีความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (lower urinary tract) การศึกษาหนึ่งพบว่าการทำงานของเอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซามินิเดสไม่สัมพันธ์กับค่าครีเอตินินในเลือด แต่สัมพันธ์กับสัดส่วนของค่าโปรตีนในปัสสาวะต่อค่าครีเอตินินในปัสสาวะ (urine protein : urine creatinine ratio; UPC) นอกจากนี้ค่าเอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซามินิเดสยังไม่อยู่ในต้นแบบพหุตัวแปร (multivariable model) ของการประเมินภาวะอะซิทีเมียในแมวอีกด้วย (Jepson et al. 2009) ต่อมามีการรายงานในแมว โรคไตเรื้อรังพบการเพิ่มขึ้นของค่าเอนอะซีทิลเบต้าดีกลูโคซามินิเดสในปัสสาวะเช่นกัน แต่อาจเป็นการบ่งชี้ถึงภาวะโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าการเสียหายที่เซลล์หลอดไตส่วนต้น (Jepson et al. 2010) แมวป่วยด้วยภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน (hyperthyroidism) ร่วมกับภาวะโรคไตเรื้อรังจะมีค่าเอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซามินิเดสในปัสสาวะสูงกว่าแมวสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ (Lapointe et al., 2008) ซึ่งการศึกษานี้ อาจเป็นเพียงการใช้เอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซามินิเดสในปัสสาวะสำหรับติดตามความเสียหายของไตระหว่างการรักษาด้วยยาในภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบความแตกต่างของค่าเอน-อะซีทิล เบต้าดี-กลูโคซามินิเดสในปัสสาวะในแมวป่วยด้วยภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินทั้งมีและไม่มีภาวะอะซิทีเมียร่วมด้วย โดยทำการศึกษาก่อนการรักษาด้วยยาเมโทมาโซล (methimazole) ซึ่งเป็นยารักษาโรคต่อมไทรอยด์

ทำงานเกินที่มีกระบวนการกำจัดยาออกจากกระแสเลือดโดยขับออกมาทั้งปัสสาวะ ข้อดีของค่าเอน-อะซีทิล เบต้า-ดีกัลโคซามินิเดสในการเป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพของไตคือช่วยระบุความเสียหายของท่อหน่วยไตแต่แรกเริ่ม แต่อย่างไรก็ตามเมื่อท่อหน่วยไตมีความเสียหายระยะเวลานาน ท่อหน่วยไตจะมีการขับของเอน-อะซีทิล เบต้า-ดีกัลโคซามินิเดสในปัสสาวะลดลง ส่งผลให้พบค่าเอน-อะซีทิล เบต้า-ดีกัลโคซามินิเดสในปัสสาวะในปริมาณต่ำ ค่านี้จึงมีความไวในการระบุภาวะโรคไตเรื้อรังค่อนข้างน้อย สรุปได้ว่าค่าเอน-อะซีทิล เบต้า-ดีกัลโคซามินิเดสยังไม่จำเพาะต่อภาวะโรคไตเรื้อรังในแมวมากนัก

ซิสเตตินซี

(Cystatin C)

ซิสเตตินซีเป็นโปรตีนโมเลกุลขนาดเล็ก (13 กิโลดาลตัน)ผลิตจากเซลล์ของร่างกายทุกชนิดที่มีนิวเคลียส จากคุณสมบัติที่เป็นโปรตีนขนาดเล็กที่กรองผ่านไตส่วนโกลเมอรูลัส และดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้นในอัตราคงที่ ทำให้ซิสเตตินซีถูกนำมาใช้ในการประเมินอัตราการกรองของไต โดยปกติแล้วนั้นสามารถพบซิสเตตินซีได้เล็กน้อยในปัสสาวะ แต่เมื่อไตที่เกิดความเสียหายที่ท่อไตส่วนต้นจะพบซิสเตตินซีในปัสสาวะมากยิ่งขึ้น (Conti et al., 2006) มีการใช้ค่าซีรัมซิสเตตินซีประเมินอัตราการกรองของไตในผู้ป่วย พบว่ามีความแม่นยำมากกว่าค่าซีรัมครีเอตินิน (Newman et al., 1995) แต่การศึกษาต่อมาพบว่าการประเมินค่า อัตราการกรองของไตจากสมการที่คำนวณจากค่าครีเอตินินร่วมกับค่าซิสเตตินซีจะเป็นประโยชน์สำหรับใช้ยืนยันภาวะโรคไตเรื้อรังได้อย่างแม่นยำกว่าค่าครีเอตินินหรือค่าซิสเตตินซีเพียงอย่างเดียว (Inker et al., 2012) การศึกษาในแมวป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่าค่าซิสเตตินซีต่อครีเอตินินในซีรัม และค่าซิสเตตินซีต่อครีเอตินินในปัสสาวะ สูงกว่าแมวสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ (Ghys et al., 2014) นอกจากนี้ค่าซิสเตตินซีในปัสสาวะยังไม่

ถูกกระทบจากโรคอื่น เช่น โรคเบาหวาน เนื่องจากแมวป่วยโรคเบาหวาน มีค่าซิสเตตินซี ต่อครีเอตินินในปัสสาวะต่ำกว่าแมวโรคไตเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญ (Paepe et al., 2014)

คอซิน

(Cauxin)

คอซินเป็นเอนไซม์กลุ่มคาร์บอกซิลเอสเตอเรส (carboxylesterase) ขนาดโมเลกุลเท่ากับ 70 กิโลดาลตัน สร้างจากท่อไตส่วนต้น และขับออกทางปัสสาวะ (Miyazaki et al., 2003) ในแมวสุขภาพดีพบว่าคอซินสามารถขับออกในปัสสาวะเป็นปกติ คอซินจะพบในปัสสาวะมากขึ้นเมื่ออายุของแมวมากขึ้น และพบได้มากในแมวเพศผู้ที่ยังไม่ได้ทำหมัน เมื่อเปรียบเทียบกับเพศผู้และเพศเมียที่ทำหมันแล้ว (Miyazaki et al., 2006) สำหรับแมวแก่ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงของโรคไตเรื้อรังนั้นก็พบว่ามีส่วนของค่าคอซินต่อครีเอตินินในปัสสาวะที่เพิ่มสูงขึ้นกว่าแมวที่มีอายุน้อยกว่า ในแมวที่มีภาวะการอักเสบบริเวณอินเตอร์สติเชียลของท่อไต และโรคทางเดินปัสสาวะส่วนล่างก็จะพบคอซินปริมาณมากขึ้นในปัสสาวะเช่นกัน จึงอาจกล่าวได้ว่าคอซินในปัสสาวะเป็นตัวบ่งชี้ภาวะหลอดไตเสียหายได้ดีในแมว (Miyazaki et al., 2007)

นอกจากนี้ยังพบรายงานการใช้อัลบูมินในปัสสาวะ (urinary albumin) เป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพเพื่อดูความเสียหายของโกลเมอรูลัสในแมวป่วยด้วยโรคไตจากเบาหวาน (Al-Ghazlat et al., 2011) และ สารบ่งชี้ทางชีวภาพต่อความเสียหายของท่อหน่วยไต เช่น แกมมา-กลูตามิลทรานสเปปทิเดส (gamma-glutamyl transpeptidase) ในแมวที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะการอักเสบของกรวยกรองไตจากภูมิคุ้มกัน (immune complex glomerulonephritis) (Bishop et al., 1991) และโปรตีนตัวพาเรตินอล (retinol binding protein) ในแมวป่วยโรคไตวายเรื้อรัง (van Hoek et al., 2008) เป็นต้น

บทสรุป (Conclusion)

สารชีวะสกัดทางชีวภาพจะช่วยในการวินิจฉัยและประเมินผลการรักษาแมวโรคไตเรื้อรังได้อย่างแม่นยำ ตั้งแต่แรกเริ่มเป็น และสามารถทดแทนการเจาะเก็บเนื้อเยื่อจากไต (renal biopsy) ซึ่งเป็นวิธีการวินิจฉัยที่ค่อนข้างยุ่งยากและมีภาวะแทรกซ้อนมากได้ สำหรับการระบุภาวะโรคไตเรื้อรังได้แต่แรกเริ่มนั้น ค่าซีมเมตริกไตเมทิลอาร์จินีนเป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพของไตที่ดี เนื่องจากจำเพาะต่อการทำงานของไตและสามารถระบุความเสียหายของไตได้รวดเร็วกว่าค่าครีเอตินีน ปัจจุบันได้มีการนำเอาซีมเมตริกไตเมทิลอาร์จินีน มาใช้ทางคลินิก โดยซีมเมตริกไตเมทิลอาร์จินีนสามารถตรวจจากตัวอย่างซีรัมของแมว ส่วนการใช้นิวโทรฟิลเจลาติเนส แอซโซซิเอเตดไลโปคาลินในปัสสาวะ เป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพของไตสำหรับการตรวจพบแต่แรกเริ่มนั้นค่อนข้างให้ผลดี แต่อย่างไรก็ตามควรมีการพัฒนาวิธีการตรวจให้มีความจำเพาะต่อแมวให้มากขึ้นต่อไป สำหรับการประเมินการดำเนินไปของโรคไต ค่าทรานส์ฟอรั่มมิ่งโกรทแฟคเตอร์เบต้าทั้งในเลือดและปัสสาวะ เป็นสารอีกตัวหนึ่งที่น่าสนใจเนื่องจากมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับความรุนแรงของภาวะโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะภาวะการเกิดพังผืดบริเวณอินเทอร์สตีเชียลของท่อไต และค่าครีเอตินีน ยูเรีย และฟอสฟอรัส ในเลือดที่เพิ่มขึ้น ส่วนไฟโบรบลาสต์ โกรทแฟคเตอร์-23 ก็มีความน่าสนใจเช่นกัน เนื่องจากมีแนวโน้มที่จะสามารถระบุการสูญเสียสมดุคของฟอสฟอรัสในแมวโรคไตเรื้อรังได้ แต่อย่างไรก็ตามสารบ่งชี้ทางชีวภาพเป็นเพียงเครื่องมือหนึ่งที่ใช้ในการวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาโรคไต ซึ่งยังต้องให้ประกอบรวมกับการตรวจวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐานของสมาคมนานาชาติเกี่ยวกับโรคไต คือการพิจารณาค่าครีเอตินีนและค่ายูเรียในเลือดร่วมด้วย นอกจากนี้อาจนำสารบ่งชี้ทางชีวภาพเหล่านี้มาประยุกต์ใช้ในการประเมินการดำเนินไปของโรคและการรักษาโรคไตเรื้อรัง ในมนุษย์ต่อไปในอนาคตได้

เอกสารอ้างอิง

- Al-Ghazlat, S.A., Langston, C.E., Greco, D.S., Reine, N.J., May, S.N., Shofer, F.S., 2011. The prevalence of microalbuminuria and proteinuria in cats with diabetes mellitus. *Top. Companion Anim. Med.* 26, 154-157.
- Arata, S., Ohmi, A., Mizukoshi, F., Baba, K., Ohno, K., Setoguchi, A., Tsujimoto, H., 2005. Urinary transforming growth factor-beta1 in feline chronic renal failure. *J. Vet. Med. Sci.* 67, 1253-1255.
- Bishop, S.A., Lucke, V.M., Stokes, C.R., Gruffydd-Jones, T.J., 1991. Plasma and urine biochemical changes in cats with experimental immune complex glomerulonephritis. *J. Comp. Pathol.* 104, 65-76.
- Bourbouze, R., Baumann, F.C., Bonvalet, J.P., Farman, N., 1984. Distribution of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase isoenzymes along the rabbit nephron. *Kidney Int.* 25, 636-642.
- 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.
- Brown, S.A., 2004. Pathogenesis and pathophysiology of renal disease. *Proceeding of 3rd-5th Hill's European Symposium on Chronic Renal Disease*, 14-23.
- Chakrabarti, S., Syme, H.M., Brown, C.A., Elliott, J., 2013. Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. *Vet. Pathol.* 50, 147-155.
- Conti, M., Moutereau, S., Zater, M., Lallali, K., Durrbach, A., Manivet, P., Eschwège, P., Loric, S., 2006. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin. Chem. Lab. Med.* 44, 288-291.
- Eddy, A.A., Giachelli, C.M., 1995. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and

- fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int.* 47, 1546-1557.
- Elliot, J., Barber, P., 1998. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J. Small Anim. Pract.* 39, 78-85.
- Elliott, J., Rawlings, J.M., Markwell, P.J., Barber, P.J., 2000. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J. Small Anim. Pract.* 41, 235-242.
- Fernández-Fresnedo, G., Ramos, M.A., González-Pardo, M.C., de Francisco, A.L., López-Hoyos, M., Arias, M., 2000. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15, 502-510.
- Finch, N.C., Geddes, R.F., Syme, H.M., Elliott, J., 2013. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 227-233.
- Geddes, R.F., Elliott, J., Syme, H.M., 2013. The effect of a feeding renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 1354-1361.
- Ghys, L.F., Meyer, E., Paepe, D., Delanghe, J., Daminet, S., 2014. Analytical validation of a human particle-enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine. *Vet. Clin. Pathol.* 43, 226-234.
- Habenicht, L.M., Webb, T.L., Clauss, L.A., Dow, S.W., Quimby, J.M., 2013. Urinary cytokine levels in apparently healthy cats and cats with chronic kidney disease. *J. Feline Med. Surg.* 15, 99-104.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Jewell, D.E., 2014. 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., 2015. 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. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 1036-1044.
- 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, e0174854.
- Hao, J., Ju, H., Zhao, S., Junaid, A., Scammell-La Fleur, T., Dixon, I.M., 1999. Elevation of expression of Smads 2, 3, and 4, decorin and TGF-beta in the chronic phase of myocardial infarct scar healing. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 31, 667-678.
- Harte, J.G., Markwell, P.J., Moraillon, R.M., Gettinby, G.G., Smith, B.H.E., Wills, J.M., 1994. Dietary Management of Naturally Occurring Chronic Renal Failure in Cats. *J. Nurt.* 124, 2660S-2662S.
- Hattori, T., Shindo, S., Kawamura, H., 1998. Apoptosis and expression of Bax protein and Fas antigen in glomeruli of a remnant-kidney model. *Nephron.* 79, 186-191.
- Hofmann-Lehmann, R., Holznagel, E., Ossent, P., Lutz, H., 1997. Parameters of disease progression in long-term experimental feline retrovirus (feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus) infections: hematology, clinical chemistry, and lymphocyte subsets. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 4, 33-42.
- Hsu, W.L., Lin, Y.S., Hu, Y.Y., Wong, M.L., Lin, F.Y., Lee, Y.J., 2014. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dogs with naturally occurring renal diseases. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 437-442.
- Huang, L., Haylor, J.L., Hau, Z., Jones, R.A., Vickers, M.E., Wagner, B., Griffin, M., Saint, R.E., Coutts, I.G., El Nahas, A.M., Johnson, T.S., 2009. Transglutaminase inhibition ameliorates

- experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 76, 383-394.
- Inker, L.A., Schmid, C.H., Tighiouart, H., Eckfeldt, J.H., Feldman, H.I., Greene, T., Kusek, J.W., Manzi, J., Van Lente, F., Zhang, Y.L., Coresh, J., Levey, A.S., 2012. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N. Engl. J. Med.* 367, 20-29.
- Jepson, R.E., Brodbelt, D., Vallance, C., Syme, H.M., Elliott, J., 2009. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 806-813.
- 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.
- Jepson, R.E., Vallance, C., Syme, H.M., Elliott, J., 2010. Assessment of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations with and without azotemia. *Am. J. Vet. Res.* 71, 241-247.
- Johnson, T.S., El-Koraie, A.F., Skill, N.J., Baddour, N.M., El Nahas, A.M., Njloma, M., Adam, A.G., Griffin, M., 2003. Tissue transglutaminase and the progression of human renal scarring. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 2052-2062.
- 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.
- Kjeldsen, L., Cowland, J.B., Borregaard, N., 2000. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim. Biophys. Acta.* 1482, 272-283.
- Kralova-Kovarikova, S., Leva, L., Knotek, Z., Toman, M., 2016. Changes in lymphocyte function and subset counts in cats with spontaneous chronic kidney disease. *Vet. Med. (Praha).* 61, 553-559.
- Krofcic Zel, M., Tozon, N., Nemeč Svete, A., 2014. Plasma and erythrocyte glutathione peroxidase activity, serum selenium concentration, and plasma total antioxidant capacity in cats with IRIS stages I-IV chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 130-136.
- Lapointe, C., Bélanger, M.C., Dunn, M., Moreau, M., Bédard, C., 2008. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase index as an early biomarker for chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 1103-1110.
- Lawler, D.F., Evans, R.H., Chase, K., Ellersieck, M., Li, Q., Larson, B.T., Satyaraj, E., Heining, K., 2006. New perspectives the aging feline kidney: a model mortality antagonist. *J. Feline Med. Surg.* 8, 363-371.
- 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., 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.
- Marescau, B., Nagels, G., Possemiers, I., De Broe, M.E., because, 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.
- Mayer-Roenne, B., Goldstein, R.E., Erb, H.N., 2007. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J. Feline. Med. Surg.* 9, 124-132.

- Minkus, G., Reusch, C., Hörauf, A., Breuer, W., Darbès, J., Kraft, W., Hermanns, W., 1994. Evaluation of renal biopsies in cats and dogs-histopathology in comparison with clinical data. *J. Small Anim. Pract.* 35, 465-472.
- Mishra, J., Dent, C., Tarabishi, R., Mitsnefes, M.M., Ma, Q., Kelly, C., Ruff, S.M., Zahedi, K., Shao, M., Bean, J., Mori, K., Barasch, J., Devarajan, P., 2005. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 365, 1231-1238.
- Mishra, J., Mori, K., Ma, Q., Kelly, C., Barasch, J., Devarajan, P., 2004. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am. J. Nephrol.* 24, 307-315.
- Miyazaki, M., Kamiie, K., Soeta, S., Taira, H., Yamashita, T., 2003. Molecular cloning and characterization of a novel carboxylesterase-like protein that is physiologically present at high concentrations in the urine of domestic cats (*Felis catus*). *Biochem J* 370, 101-110.
- Miyazaki, M., Soeta, S., Yamagishi, N., Taira, H., Suzuki, A., Yamashita, T., 2007. Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat. *Res. Vet. Sci.* 82, 76-79.
- Miyazaki, M., Yamashita, T., Hosokawa, M., Taira, H., Suzuki, A., 2006. Species-, sex-, and age-dependent urinary excretion of cauxin, a mammalian carboxylesterase. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 145, 270-277.
- Nath, K.A., 1992. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am. J. Kidney Dis.* 20, 1-17.
- Newman, D.J., Thakkar, H., Edwards, R.G., Wilkie, M., White, T., Grubb, A.O., Price, C.P., 1995. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 47, 312-318.
- Orphanides, C., Fine, L.G., Norman, J.T., 1997. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta1-independent mechanism. *Kidney Int.* 52, 637-647.
- Paepe, D., Ghys, L.F., Smets, P., Lefebvre, H.P., Croubels, S., Daminet, S., 2014. Routine kidney variables, glomerular filtration rate and urinary cystatin C in cats with diabetes mellitus, cats with chronic kidney disease and healthy cats. *J. Feline Med. Surg.* 17, 880-808.
- Piyarungsri, K., Pusoonthornthum, R., 2017. Risk and protective factors for cats with naturally occurring chronic kidney disease. *J. Feline Med. Surg.* 19, 358-363.
- Piyarungsri, K., Pusoonthornthum, R., 2016. Changes in reduced glutathione, oxidized glutathione, and glutathione peroxidase in cats with naturally occurring chronic kidney disease. *Comp. Clin. Path.* 25, 655-662.
- Poli, A., Tozon, N., Guidi, G., Pistello, M., 2014. Renal alterations in feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cats: a natural model of lentivirus-induced renal disease changes. *Viruses.* 4, 1372-1389.
- Polzin, D.J., 2011. Chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 4, 15-30.
- Pusoonthornthum, R., Pusoonthornthum, P., Krishnamra, N., 2010. Calcium-phosphorus homeostasis and changes in parathyroid hormone secretion in cats with various stages of spontaneous chronic renal failure. *Comp. Clin. Path.* 19, 287-293.
- Rodriguez, J., Blais, M.C., Lapointe, C., Arsenault, J., Carioto, L., Harel, J., 2014. Serologic and urinary PCR survey of leptospirosis in healthy cats and in cats with kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 284-293.
- Sánchez-Lara, A.C., Elliott, J., Syme, H.M., Brown, C.A., Haylor, J.L., 2015. Feline chronic kidney disease

- is associated with upregulation of transglutaminase 2: a collagen cross-linking enzyme. *Vet. Pathol.* 52, 513-523.
- Sato, R., Soeta, S., Syuto, B., Yamagishi, N., Sato, J., Naito, Y., 2002. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and its isoenzymes in cats with urinary disease. *J. Vet. Med. Sci.* 64, 367-371.
- Shin, D.M., Jeon, J.H., Kim, C.W., Cho, S.Y., Lee, H.J., Jang, G.Y., Jeong, E.M., Lee, D.S., Kang, J.H., Melino, G., Park, S.C., Kim, I.G., 2008. TGFbeta mediates activation of transglutaminase 2 in response to oxidative stress that leads to protein aggregation. *FASEB J.* 22, 2498-2507.
- Shweke, N., Boulos, N., Jouanneau, C., Vandermeersch, S., Melino, G., Dussaule, J.C., Chatziantoniou, C., Ronco, P., Boffa, J.J., 2008. Tissue transglutaminase contributes to interstitial renal fibrosis by favoring accumulation of fibrillar collagen through TGF-beta activation and cell infiltration. *Am. J. Pathol.* 173, 631-342.
- Smets, P.M., Meyer, E., Maddens, B., Duchateau, L., Daminet, S., 2010. Effect of sampling method and storage conditions on albumin, retinol-binding protein, and N-acetyl-β-D-glucosaminidase concentrations in canine urine samples. *J. Vet. Diagn. Invest.* 22, 896-902.
- Szekanecz, Z., Haines, G.K., Harlow, L.A., Shah, M.R., Fong, T.W., Fu, R., Lin, S.J., Rayan, G., Koch, A.E., 1995. Increased synovial expression of transforming growth factor (TGF)-beta receptor endoglin and TGF-beta 1 in rheumatoid arthritis: possible interactions in the pathogenesis of the disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 76, 187-194.
- Vallance, P., Leone, A., Calver, A., Collier, J., Moncada, S., 1992. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 339, 572-575.
- 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.
- Veis, D.J., Sorenson, C.M., Shutter, J.R., Korsmeyer, S.J., 1991. Bcl-2-deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys, and hypopigmented hair. *Cell.* 75, 229-240.
- 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.
- Wang, I.C., Hsu, W.L., Wu, P.H., Yin, H.Y., Tsai, H.J., Lee, Y.J., 2017. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with naturally occurring chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 102-108.
- Watson, A., 2001. Indicators of renal insufficiency in dogs and cats presented at a veterinary teaching hospital. *Aust. Vet. Pract.* 31, 54-58.
- Webb, C.B., Falkowski, L., 2009. Oxidative stress and innate immunity in feline patients with diabetes mellitus: the role of nutrition. *J. Feline Med. Surg.* 11, 271-276.
- White, J.D., Malik, R., Norris, J.M., Malikides, N., 2010. Association between naturally occurring chronic kidney disease and feline immunodeficiency virus infection status in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 236, 424-429.
- White, J.D., Norris, J.M., Baral, R.M., Malik, R., 2006. Naturally occurring chronic renal disease in Australian cats: a prospective study of 184 cases. *Aust. Vet. J.* 84, 188-194.
- Wolf, G., 2006. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int.* 70, 1914-1919.
- Wu, F., Dassopoulos, T., Cope, L., Maitra, A., Brant, S.R., Harris, M.L., Bayless, T.M., Parmigiani, G., Chakravarti, S., 2007. Genome-wide gene expression differences in Crohn's disease and

- ulcerative colitis from endoscopic pinch biopsies: insights into distinctive pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 13, 807-821.
- Yabuki, A., Mitani, S., Fujiki, M., Misumi, K., Endo, Y., Miyoshi, N., Yamato, O., 2010. Comparative study of chronic kidney disease in dogs and cats: Induction of myofibroblasts. *Res. Vet. Sci.* 88, 294-299.
- Yamamoto, T., Noble, N.A., Cohen, A.H., Nast, C.C., Hishida, A., Gold, L.I., Border, W.A., 1996. Expression of transforming growth factor-beta isoforms in human glomerular diseases. *Kidney Int.* 49, 461-469.
- Yang, B., Johnson, T.S., Thomas, G.L., Watson, P.F., Wagner, B., Skill, N.J., Haylor, J.L., El Nahas, A.M., 2001. Expression of apoptosis-related genes and proteins in experimental chronic renal scarring. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12, 275-288.
- Zhou, X., Ma, B., Lin, Z., Qu, Z., Huo, Y., Wang, J., Li, B., 2014. Evaluation of the usefulness of novel biomarkers for drug-induced acute kidney injury in beagle dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 280, 30-35.