

Un lieve aumento dell'SDMA evidenzia un aumentato rischio di sviluppare una patologia renale e si conferma spesso l'indicatore più precoce.



Punti principali dello studio

- In seguito al riscontro di un valore di SDMA lievemente elevato, vi era una probabilità del 72% di un aumento ricorrente di SDMA nell'arco di un anno.
- Nell'81% degli animali con un aumento lieve e persistente di SDMA si sono evidenziati livelli di creatinina entro l'intervallo di riferimento al momento del primo riscontro di SDMA elevata.
- In seguito a un aumento lieve, ma persistente, di SDMA la metà dei gatti e dei cani presentava valori elevati di creatinina soltanto dopo un anno.
- Gli aumenti dell'SDMA e della creatinina richiedono visite ed esami di follow-up. Secondo i dati dello studio, gli esami di follow-up vanno effettuati entro un mese, poiché è stato evidenziato che un intervallo più lungo porterebbe a un ritardo nella diagnosi e/o della progressione della malattia renale.

Introduzione

La diagnosi precoce di malattia renale e l'impostazione di una terapia adeguata consentono di prolungare la sopravvivenza dei pazienti.^{1,2,3} Questo sottolinea l'importanza della valutazione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) con la dimetilarginina simmetrica (SDMA), considerata un biomarker precoce, perché aumenta quando la funzionalità renale si riduce di appena il 25%.^{4,5}

I valori aumentati di SDMA rilevati dai laboratori di riferimento IDEXX sono nel 57% dei casi aumenti di lieve entità (15-19 $\mu\text{g/dL}$), poco oltre il valore di soglia (14 $\mu\text{g/dL}$). Lo scopo dello studio era di fare chiarezza riguardo alle possibili implicazioni per il paziente sul riscontro di concentrazioni lievemente elevate di SDMA: possono infatti essere il primo segno di un deterioramento progressivo della funzionalità renale oppure indicare un evento acuto che potrà successivamente rientrare nella normalità. Il decorso clinico e l'esito della malattia renale nei cani e nei gatti possono essere difficili da prevedere.

L'obiettivo di questo studio è fornire una previsione per il decorso clinico dei pazienti con un lieve aumento delle concentrazioni di SDMA, valutando la frequenza della persistenza di questi risultati (più riscontri di un'SDMA superiore all'intervallo di riferimento), nonché valutare in quali casi e quando anche la creatinina risulta aumentata. Sono stati studiati diversi protocolli di follow-up, da raccomandare per la pianificazione dei successivi monitoraggi.

L'International Renal Interest Society (IRIS) e IDEXX forniscono informazioni su come eseguire la stadiazione della malattia renale e quali azioni di follow-up intraprendere quando si formula un relativo sospetto diagnostico.^{6,7} Basandosi su queste risorse, il presente studio esamina gli andamenti relativi ai marker renali per migliaia di gatti e cani nell'arco di un anno in seguito al primo riscontro di un SDMA aumentato, prestando particolare attenzione agli animali con aumenti lievi.

Disegno dello studio

Nel presente studio sono stati valutati i profili biochimici provenienti da cani e gatti inviati ai Laboratori di riferimento IDEXX negli Stati Uniti durante un periodo di 22 mesi iniziato a luglio 2015. Gli animali dovevano avere un'età compresa tra 1 e 25 anni ed essere stati sottoposti ad almeno 3 esami biochimici comprensivi di test IDEXX SDMA® durante il periodo studiato.

Per evitare l'inclusione di pazienti con compromissione renale, il primo risultato (T0) doveva rientrare nell'intervallo di riferimento (IR) per l'SDMA e la creatinina (SDMA $\leq 14 \mu\text{g/dL}$ e creatinina $\leq 2,3 \text{ mg/dL}$ nei gatti e creatinina $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$ nei cani). Per il secondo risultato (T1) non erano previste limitazioni relative ai valori; doveva solamente essere successivo a un risultato che soddisfacesse i requisiti per il T0. Il terzo risultato (T2) doveva essere stato ottenuto in un periodo compreso tra 14 giorni e 12 mesi dopo il T1. Questo risultato e tutti i successivi sono stati utilizzati sia per valutare la probabilità di aumenti futuri delle concentrazioni di SDMA e la corrispondenza con la creatinina, sia per esaminare le tempistiche del follow-up. Sono entrati nei criteri di inclusione per lo studio 16.454 gatti e 16.523 cani con concentrazioni di SDMA al T1 al di sopra del limite superiore dell'IR (14 $\mu\text{g/dL}$). Inoltre per questi animali è stata valutata la probabilità di ottenere un aumento delle concentrazioni di SDMA al test successivo, confrontandola con quella di 43.764 gatti e 112.999 cani che al T1 avevano concentrazioni di SDMA entro l'IR.

Metodi

La probabilità di riscontrare un aumento delle concentrazioni di SDMA al test successivo (T1) è stata calcolata come percentuale di valori di SDMA al di sopra dell'IR al T2 ed è stata presentata con intervalli di confidenza al 95% calcolati usando il metodo esatto binomiale. Per calcolare la probabilità di riscontrare valori di creatinina al di sopra dell'IR in qualsiasi momento successivo a un aumento dell'SDMA è stato usato lo stimatore di Aalen-Johansen per le intensità di transizione cumulative.⁸ La probabilità di persistenza di valori elevati di SDMA nel follow up è stata valutata in gatti e cani che presentavano a T1 valori aumentati di SDMA compresi nell'intervallo 15-19 $\mu\text{g/dL}$, confrontando tramite il test di equivalenza gli esami di follow up eseguiti entro 1 mese da T1, con follow up tra 1 e 6 mesi da T1 e follow up tra 6 e 12 mesi da T1. È stata utilizzata una soglia di equivalenza del $\pm 5\%$ di probabilità di riscontrare un aumento persistente delle concentrazioni di SDMA al follow-up (T2) a un livello di significatività del 5% ($p < 0,05$) dopo l'aggiustamento per confronti multipli secondo il metodo di Holm-Bonferroni.

Un limite di questo studio è rappresentato dal fatto che fosse basato su dati raccolti in modo retrospettivo, ossia non si conoscevano quadri clinici, diagnosi e terapie dei cani e dei gatti presi in considerazione. Inoltre, il requisito secondo cui gli animali dovevano essere stati sottoposti ad almeno 3 profili biochimici può aver determinato uno squilibrio del campione verso pazienti

che avevano ricevuto più cure veterinarie o in condizioni di salute peggiori rispetto alla popolazione non sottoposta a esami diagnostici periodici. Un ulteriore limite dello studio può essere costituito dal bias di sopravvivenza, poiché gli animali deceduti prima dell'esecuzione dei 3 esami biochimici non sono stati inclusi. Non sono stati inclusi nello studio animali per i quali non erano disponibili esami di follow-up in seguito all'evidenza di marker renali. A causa della modalità retrospettiva di valutazione dei dati disponibili, gli intervalli intercorsi tra gli esami biochimici erano diversi, potenzialmente influenzati da variabili confondenti sconosciute e probabilmente non rappresentativi di tutte le attività di follow-up.

Risultati

Probabilità di aumento dell'SDMA al follow-up in base alle sue concentrazioni al T1

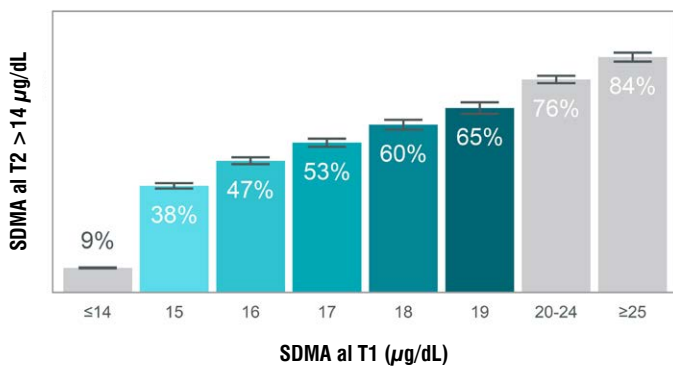


Figura 1. La probabilità di riscontrare un aumento dell'SDMA al follow-up cresce proporzionalmente alle concentrazioni dell'SDMA al T1

Rischio percentuale di riscontrare un aumento dell'SDMA agli esami di follow-up dopo un lieve aumento delle sue concentrazioni al T1

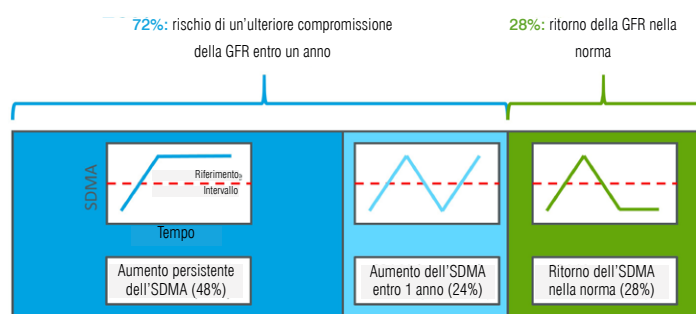


Figura 2. Il 72% dei gatti e dei cani con un lieve aumento delle concentrazioni di SDMA mostra un ulteriore aumento entro un anno

La figura 1 mostra la probabilità di un aumento delle concentrazioni di SDMA al T2 per ogni valore di SDMA al T1. Negli animali con concentrazioni di SDMA al T1 inferiori all'IR ($\leq 14 \mu\text{g/dL}$), la probabilità di riscontrare un aumento al T2 era pari solo al 9%. La probabilità media per tutti gli animali con lieve aumento delle concentrazioni di SDMA ($15-19 \mu\text{g/dL}$) era del 48%, pari a più di 5 volte quella per gli animali con concentrazioni di SDMA al T1 entro l'IR. Quasi la metà dei cani e dei gatti con un lieve aumento delle concentrazioni di SDMA al T1 che era rientrato nell'intervallo al T2 ha mostrato un ulteriore aumento di questo parametro entro l'anno; ciò dimostra che in seguito a un lieve aumento di SDMA, esiste un rischio del 72% di un'ulteriore compromissione della GFR entro 1 anno (figura 2).

Percentuale di pazienti con creatinina elevata per intervallo di tempo a partire dal T1 in pazienti con un aumento di SDMA lieve al T1 e persistente nei successivi controlli

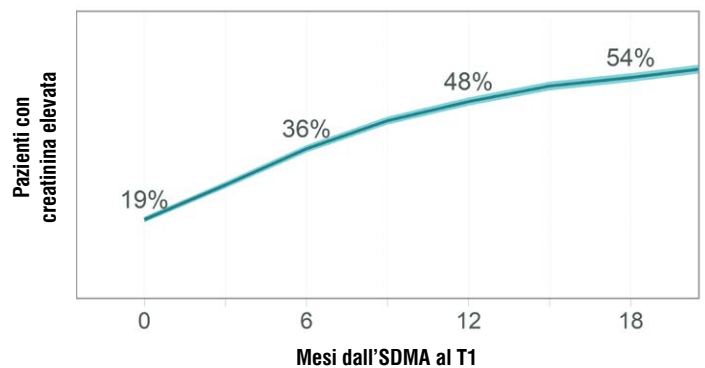


Figura 3. Il riscontro di livelli elevati di creatinina è spesso preceduto da un aumento delle concentrazioni di SDMA lieve al T1 e persistente nei successivi controlli

La figura 3 mostra la percentuale di aumenti della creatinina nei cani e nei gatti con valori persistentemente elevati di SDMA (SDMA al T2 $> 14 \mu\text{g/dL}$), pazienti nei quali era stato riscontrato un lieve aumento delle concentrazioni di SDMA al T1. Al T1, solo il 19% di questi animali presentava un aumento concomitante della creatinina; tale percentuale saliva al 48% entro un anno.

L'esame di follow-up per l'SDMA al T2 è stato eseguito a diversi intervalli temporali. Per stabilire se le tempistiche del follow-up hanno effetti sulla probabilità di riscontrare concentrazioni di SDMA ancora elevate, è stata messa a confronto la probabilità di persistenza di concentrazioni di SDMA lievemente aumentate in caso di follow-up entro 1 mese, a 1-6 mesi e a 6-12 mesi dall'aumento a T1. La soglia di equivalenza per le probabilità di persistenza era del $\pm 5\%$ (1-6 mesi: $p < 0,001$; 6-12 mesi: $p < 0,001$).

Discussione

Il presente studio dimostra che un lieve aumento delle concentrazioni di SDMA, rappresenta spesso il primo indicatore di una compromissione della GFR e il più delle volte persiste nel tempo. Lo studio indica la frequenza, gli intervalli temporali e i pattern di progressione dei biomarker di funzionalità renale. La probabilità che un aumento della concentrazione di SDMA rimanga persistente nel tempo, cresce proporzionalmente all'aumento del valore di SDMA, sia nell'intervallo 15-19 µg/dL che oltre. Negli animali con lieve aumento delle concentrazioni di SDMA al tempo T1 è stata rilevata una probabilità del 48% di riscontrare un aumento al T2, pari a più di 5 volte quella per gli animali con concentrazioni di SDMA entro l'IR al T1. Nel complesso, questi punti forniscono forti evidenze in favore di un'indagine clinica e di un follow-up anche in pazienti con un singolo lieve aumento dell'SDMA. Le probabilità di riscontrare valori persistentemente elevati nel tempo sono simili per SDMA e creatinina (dati IDEXX non pubblicati)⁹. Questo studio rileva, però, un'importante differenza: un lieve aumento delle concentrazioni di SDMA al tempo T1 è l'unico indicatore di una riduzione della GFR nell'81% dei pazienti che presentano valori renali persistentemente elevati nei controlli (follow up) successivi.

In alcuni casi la compromissione della GFR è stata temporanea e le possibili ragioni del rientro delle concentrazioni di SDMA nell'IR comprendono una terapia efficace^{10,11} (ad es. fluidoterapia, antibiotici, controllo dell'ipertensione, dieta), la compensazione renale,^{11,12} la ripresa da un evento acuto (ad es. disidratazione, tossicità), una malattia renale cronica in fase iniziale (concentrazioni dell'SDMA entro o in prossimità dell'IR)¹³ e la variabilità biologica o analitica. In questo studio è stato esaminato il rischio di un'ulteriore compromissione della GFR nella popolazione in cui, dopo un lieve aumento iniziale, l'SDMA indicava un ritorno nella norma della GFR. Nei casi in cui, dopo il riscontro di un lieve aumento nel T1, l'SDMA è tornata nell'IR nel T2 e per i quali quell'anno erano disponibili altri test, il 46% di questi pazienti ha mostrato un nuovo aumento dell'SDMA nel tempo. Ciò indica che un singolo aumento di questo parametro consente di individuare pazienti con una probabilità di andare incontro a una compromissione della GFR più elevata rispetto alla popolazione di controllo, anche quando la funzionalità renale sembra rientrare nella norma al primo test di follow-up.

Uno studio longitudinale del momento in cui i pazienti con un lieve aumento persistente delle concentrazioni di SDMA hanno presentato anche un aumento della creatinina dimostra la sequenza e i tempi con cui molti pazienti vanno incontro a una progressione della malattia renale in fase iniziale o a una compromissione persistente della GFR. I dati evidenziano che gli aumenti dell'SDMA precedevano in molti casi gli aumenti della creatinina e che, entro un anno dal riscontro di un lieve aumento iniziale delle concentrazioni di SDMA, quasi la metà dei gatti e dei cani presentava anche un aumento della creatinina. Questi dati confermano quanto già evidenziato in report precedenti, ovvero che l'SDMA è un indicatore della riduzione della GFR più sensibile e precoce rispetto alla creatinina,^{4,5,14} e forniscono degli intervalli temporali per gli indicatori renali sierici in un quadro clinico caratterizzato da un lieve aumento iniziale delle concentrazioni di SDMA.

Gli esami di follow-up consentono di diagnosticare la malattia renale o rilevare un ritorno della GFR nella norma. In questo studio,

solo nel 16% dei casi di lieve aumento dell'SDMA è stato effettuato un follow-up entro 1 mese, ma la probabilità di persistenza è equivalente per tutti i follow-up condotti entro un anno. Test più precoci potrebbero portare a diagnosi più precoci, ancora prima che la creatinina aumenti, con possibilità di intervenire in modo più efficace.

Conclusioni

Il presente studio dimostra l'importanza di riconoscere un singolo lieve aumento delle concentrazioni di SDMA e di conseguenza di eseguire ulteriori indagini. Con un adeguato follow-up diagnostico è infatti possibile individuare presto una compromissione della GFR e la possibilità di sviluppare malattia renale. Questi risultati definiscono degli intervalli temporali per la probabile progressione della malattia renale e evidenziano l'importanza di eseguire esami diagnostici di follow-up che comprendano il test IDEXX SDMA® entro un mese dal primo valore elevato riscontrato. Lo studio sottolinea inoltre che, anche in seguito a un ritorno nella norma della GFR, è giustificato un monitoraggio seriale dell'SDMA e della creatinina.

Riferimenti bibliografici

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. Naby 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. Ultimo accesso: 26 marzo 2020.
7. International Renal Interest Society. IRIS staging of CKD (modified 2019). www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf. Ultimo accesso: 26 marzo 2020.
8. Odd A. Nonparametric inference in connection with multiple decrement models. *Scand J Statist.* 1976;3(1):15–27.
9. Dati in archivio presso 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