

SDMA의 경미한 증가는 신장병 발생 위험이 높음을 시사하고, 보통 신장 기능 저하의 조기 지표가 됩니다.



연구 주요 정보

- 단 1번의 경미한 SDMA 증가가 발생한 경우에도 이후 1년 내에 SDMA 증가가 반복해서 일어날 확률이 72%에 달했습니다.
- 지속적으로 SDMA가 경미하게 증가한 동물 중 81%는 SDMA가 처음으로 증가했을 때 크레아티닌 농도가 참고 범위 내에 있었습니다.
- 개와 고양이 중 50%가 지속적으로 SDMA가 경미하게 증가한 이후 1년 만에 크레아티닌 농도가 증가했습니다.
- SDMA 및 크레아티닌이 증가할 경우, 추적검사가 필요합니다. 연구 데이터에 따르면 추적검사는 1개월 내에 시행되어야 합니다. 더 오래 기다릴 경우, 진단 지연 및/또는 질환 진행의 위험이 있기 때문입니다.

서론

신장 손상을 조기에 식별하여 적절한 치료를 시작하는 것은 환자 수명을 연장하는 지름길로 알려져 있습니다.^{1,2,3} 이는 신장질환의 초기 지표로서 대칭 디메틸아르기닌(SDMA)이 중요함을 강조합니다. SDMA는 사구체 여과율(GFR) 감소 시 조기에 이를 알려주는 바이오마커로 신장 기능이 단 25%만 손상되어도 증가합니다.^{4,5}

IDEXX Reference Laboratories가 보고한 바에 따르면, SDMA 농도가 증가한 사례 중 57%가 SDMA 농도가 경미하게 증가(15~19 μ g/dL 범위 내의 결과)한 경우입니다. 경미한 SDMA 농도 증가가 환자 예후에 미치는 영향을 알아보려면 더욱 명확한 진단이 필요합니다. 경미한 SDMA 증가는 신장 기능 저하가 진행 중임을 나타내는 첫 번째 징후이거나, 혹은 치료해야 하는 급성 신장질환이 있음을 알리는 신호일 수 있습니다. 개와 고양이의 신장질환에 대한 임상 경과 및 예후는 보통 확실하게 단정할 수 없습니다.

이 연구의 목적은 경미한 SDMA 증가의 지속성(참고범위를 초과하여 SDMA가 증가한 경우의 반복)과 크레아티닌도 함께 증가한 시기를 평가하여, SDMA가 경미하게 증가된 환자에서의 임상 경과에 대한 기본 예상치를 제시하는 것입니다. 또한 추가 검사를 수행할 권장 시기를 파악하고자 다양한 추적 타임라인을 검토했습니다.

국제신장학회(IRIS)와 IDEXX 모두 신장질환의 병기를 결정하는 방법과 신장질환이 의심될 경우 시행해야 할 후속 조치에 관한 정보를 제공합니다.^{6,7} 본 연구는 IRIS와 IDEXX에서 제공한 자료에 근거하여 개와 고양이 수천 마리를 대상으로 신장 마커의 경향을 조사했습니다. SDMA가 최초로 증가한 이후 1년간의 경과를 관찰했으며, 특히 경미한 SDMA 증가를 나타낸 동물들에 집중했습니다.

연구 설계

본 연구에는 2015년 7월부터 22개월간의 등록 기간 동안 IDEXX Reference Laboratories에 의뢰된 모든 미국 개와 고양이의 화학분석 패널이 사용되었습니다. 동물의 연령대는 만 1세~25세 사이로 제한되었으며, 등록 기간 동안 IDEXX SDMA[®] 검사가 포함된 화학분석 패널을 3번 이상 실행한 동물만 포함되었습니다.

신장 손상이 진행되고 있는 환자가 포함되는 것을 방지하기 위해 첫 번째 결과(T0)는 SDMA 및 크레아티닌 농도가 참고 범위(RI) 내에 있어야 했습니다(SDMA \leq 14 μ g/dL, 고양이의 경우 크레아티닌 \leq 2.3mg/dL, 개의 경우 크레아티닌 \leq 1.5mg/dL). 두 번째 결과(T1)는 값에 제한을 두지 않았습니다. T0 요건을 충족하는 화학분석 결과가 나오기만 하면 되었습니다. 세 번째 결과(T2)는 T1 값이 나온 이후 14일~12개월 사이에 얻은 값이어야 했습니다. 이 결과와 차후에 얻은 모든 화학분석 결과는 향후 SDMA 농도가 증가할 확률 및 크레아티닌 농도와 일치할 확률을 평가하고 추적 관찰 일정을 조사하는 데 사용되었습니다. 본 연구의 관심사는 T1 SDMA 농도가 RI 상한(14 μ g/dL)을 초과하는 개 16,523마리와 고양이 16,454마리의 다음 검사에서 SDMA가 증가해 있을 확률을 T1 SDMA 농도가 RI 내에 있는 개 112,999마리와 고양이 43,764마리의 해당 확률과 비교하는 것이었습니다.

연구 방법

다음 검사에서 증가한 SDMA를 확인할 확률은 정확이항신뢰구간법(binominal exact method)를 이용하여 95% 신뢰구간에서 RI를 초과하는 T2 SDMA의 백분율로 계산되었습니다. SDMA가 증가한 이후 모든 시점에서 RI를 초과한 크레아티닌 결과가 나올 확률을 계산하기 위해 누적 전이 강도에 대한 Aalen-Johansen 추정법을 사용했습니다.⁸ T1 SDMA 농도가 15~19 μ g/dL인 개와 고양이를 대상으로 1개월 내, 1~6개월 사이, 6~12개월 사이에 각각 추적검사를 받은 환자군 간의 지속성 확률을 비교하기 위해 동등성 시험을 사용했습니다. Holm-Bonferroni 방법을 사용하여 다중 비교에 대한 조정을 거친 후, 5% 유의수준(P<0.05)에서 추적 관찰(T2)의 SDMA 농도가 지속적으로 증가할 확률에 대한 동등성 한계는 \pm 5%로 사용되었습니다.

본 연구는 후향적으로 수집된 데이터에 의존하고 있다는 한계가 있습니다. 즉, 진단과 치료, 예후가 알려지지 않은 개와 고양이를 대상으로 연구를 진행했습니다. 또한, 연구 요건을 3개 이상의 화학분석 패널을 수행한 동물로 제한하여 정기적인 진단 검사를 받지 않는 개체군에 비해 더 많은 진료를 받았거나 건강이 좋지 못한 상태의 동물 쪽으로 표본이 편향되었을 수 있습니다. 이에 더해 본 연구는 화학분석 패널을 3개 수행하기 전에 사망한 동물은 포함하지 않았으므로 생존자 편향의 한계가 있을 수 있습니다. 신장 마커가 증가했는데도 추적검사를 수행하지 않은 동물은 연구 데이터에 포함하지 않았습니다. 이용 가능한 검사 결과를 사용했다는 것은 각 화학분석 패널을 수행한 시기가 다양하며, 알려지지 않은 교란 변수의 영향을 받을 가능성이 있고, 전체 추적 관찰 활동을 대표하지 않을 수 있음을 의미합니다.

결과

그림 1은 T1 SDMA 농도별로 T2 SDMA 농도가 증가할 확률을 나타냅니다. T1 SDMA 농도가 RI($\leq 14\mu\text{g/dL}$) 미만인 동물이 T2에서 SDMA 농도가 증가할 확률은 9%에 불과했습니다. SDMA 농도가 경미하게 증가($15\sim 19\mu\text{g/dL}$)한 모든 동물에서 T2 SDMA 농도가 증가할 평균 확률은 48%로, T1 SDMA 농도가 RI 내에 있는 동물에서 T2 SDMA가 증가할 확률보다 5배 이상 높았습니다. T1 SDMA 농도가 경미하게 증가했지만 T2에서는 이러한 경향이 지속되지 않은 개와 고양이 중 약 50%가 1년 내에 SDMA 농도가 추가로 증가했습니다. 이는 단 1번의 경미한 SDMA 농도 증가라 하더라도 이후 1년 내에 사구체 여과율(GFR)이 추가로 손상될 위험이 72%에 달한다는 것을 나타냅니다(그림 2).

T1 SDMA 농도에 따라 SDMA가 증가할 확률

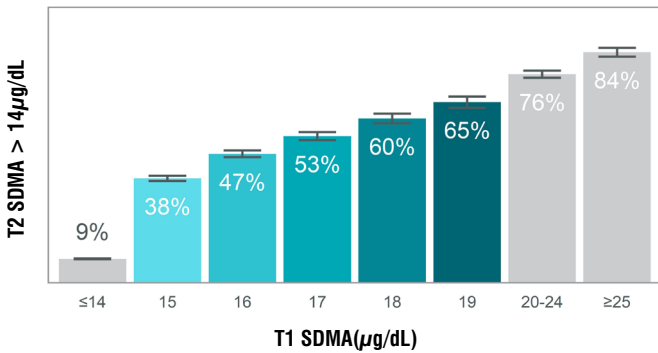


그림 1. 추적 관찰에서 증가된 SDMA가 확인될 확률은 T1 SDMA 농도에 비례하여 증가

경미한 T1 SDMA 농도 증가 이후 추적 검사에서 SDMA 농도가 증가할 위험의 확률

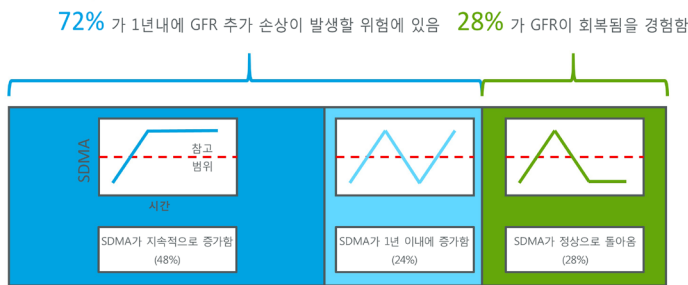


그림 2. SDMA 농도가 경미하게 증가한 개와 고양이 중 72%에서 1년 내에 다시 SDMA 농도 증가가 발생함

그림 3은 T1 SDMA 농도가 경미하게 증가했고 지속적으로 SDMA가 증가(T2 SDMA $> 14\mu\text{g/dL}$)한 개와 고양이에서 크레아티닌이 증가한 확률을 나타냅니다. T1에서는 대상 동물 중 단 19%만이 동시에 크레아티닌이 증가했지만, 이러한 확률은 1년 내에 48%까지 높아졌습니다.

T2 SDMA의 추적검사는 다양한 시간 간격으로 수행되었습니다. 본 연구에서는 추적검사 시기가 SDMA 농도가 증가한 상태로 유지될 확률에 영향을 미치는지 여부를 알아보고자 SDMA가 최초로 증가한 때로부터 1개월 내, 1~6개월 사이, 6개월~1년 사이에 각각 추적 관찰을 시행했을 때 SDMA가 경미하게 증가한 사례의 지속성 확률을 비교했습니다. 지속성 확률은 $\pm 5\%$ 이내에서 동일하였습니다(1~6개월: $P < 0.001$; 6~12개월: $P < 0.001$).

지속적으로 경미한 SDMA 증가가 있는 환자 중에서 T1 SDMA 이후 시간 간격에 따라 크레아티닌이 증가한 환자의 비율

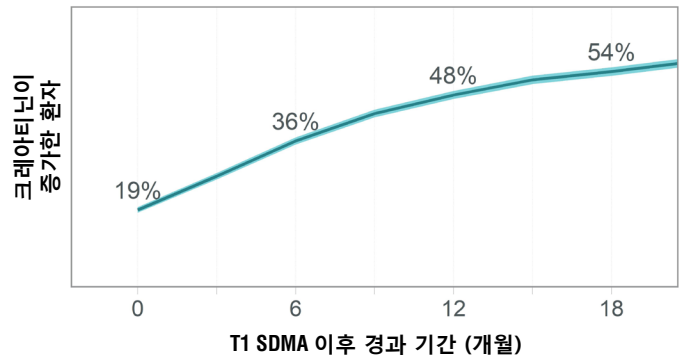


그림 3. SDMA 농도의 지속적인 증가는 크레아티닌 증가보다 먼저 발생하는 경우가 많음

고찰

이 연구에서 경미한 SDMA 농도 증가는 보통 사구체 여과율(GFR) 손상의 첫 번째 지표로, 이러한 SDMA 증가는 흔히 지속적으로 발생한다는 사실을 입증합니다. 또한, 본 연구는 신장 기능 바이오마커의 빈도와 일반적인 기간, 진행 패턴을 확인했습니다. 특히 SDMA 증가가 지속될 확률은 RI를 초과 ($15\sim 19\mu\text{g/dL}$)한 경미한 SDMA 증가가 있었던 사례부터 눈에 띄게 높아집니다. 다음 검사에서 사구체 여과율(GFR) 손상이 지속될 확률은 48%로 이전 검사에서 SDMA 농도가 증가하지 않았던 환자군의 5배에 달하는 위험을 나타냅니다. 종합적으로 이러한 요소들은 SDMA 농도가 단 1번 경미하게 증가한 사례에 대해 임상 조사와 추적 관찰을 시행해야 한다는 강력한 근거가 됩니다. SDMA 농도 범위에 따른 지속성 확률은 크레아티닌의 지속성 확률과 유사합니다(IDEXX 비공개 데이터).⁹ 그러나 중요한 차이는 사구체 여과율(GFR) 손상이 지속적으로 발생한 사례 중 81%에서 GFR 감소를 나타낸 유일한 지표가 SDMA 농도의 경미한 증가라는 점입니다.

사구체 여과율(GFR) 손상이 발생한 모든 사례에서 이러한 현상이 지속될 것으로 예상되지는 않습니다. 그리고 성공적인 치료^{10,11}(예: 수액, 항생제, 고혈압 관리, 처방식)와 신보상(renal compensation)^{11,12}, 급성 질환의 회복(예: 탈수, 중독), 초기 만성 신장질환(SDMA 농도가 RI와 동일하거나 유사)¹³, 생물학적 가변성 또는 분석 가변성을 포함해 SDMA 농도가 RI 내로 회복될 가능성이 있는 여러 이유가 존재합니다. 본 연구는 경미한 SDMA 농도 증가가 최초로 발생한 이후 SDMA 감소로 사구체 여과율(GFR)이 회복되었음을 나타내는 개체군을 대상으로 향후 GFR 손상이 추가로 발생할 위험에 대해 조사했습니다. 연구 결과, 경미하게 증가한 SDMA 농도가 RI 내로 돌아온 경우에도 같은 해에 시행된 추가 검사에서 환자 중 46%가 또 다른 SDMA 증가를 경험했다는 사실을 알아냈습니다. 이는 단 1번의 SDMA 증가라도 경험한 환자의 경우, 추적 검사에서 해결된 것으로 나타더라도 대조군에 비해 향후 사구체 여과율(GFR) 손상이 발생할 확률이 훨씬 더 높다는 것을 시사합니다.

지속적으로 경미한 SDMA의 증가가 있었던 환자에서 언제 크레아티닌이 동반 증가하는지를 보는 중단 연구에서, 많은 환자가 실제 초기 신장질환의 진행이나 지속적인 사구체여과율의 손상을 겪고 있음을 보여줍니다. 이 데이터는 보통 SDMA가 크레아티닌보다 먼저 증가하며, 경미한 SDMA 농도 증가의 최초 발생 후 1년 안에 개와 고양이의 약 50%에서 크레아티닌 증가가 함께 발생했음을 나타냅니다. 이러한 증거는 사구체 여과율(GFR) 감소에 있어 SDMA가 크레아티닌보다 더 민감한 조기 지표라는 이전 보고서들의 결론을 강력하게 뒷받침하는^{4,5,14} 한편, 임상 현장에서 경미한 SDMA 농도 증가가 시작됨에 따른 혈청 신장 마커들의 평균 타임라인을 제시합니다.

추적검사를 시행하면 신장질환을 진단하거나 사구체 여과율(GFR) 손상 해결의 실마리를 찾을 수 있습니다. 본 연구에서 경미한 SDMA 증가가 발생한 결과 중 단 16%만이 1개월 내에 추적 관찰을 시행했지만, 지속성 확률은 1년 내에 시행된 모든 추적 관찰에 해당합니다. 조기에 검사를 시행하면 크레아티닌도 함께 증가하기 전에 더 빠르게 이상을 진단하여 환자를 더 성공적으로 치료할 수 있습니다.

결론

본 연구는 SDMA 농도가 단 1번 경미하게 증가했다라도 이를 인식하고 조사하는 것이 중요하다는 것을 나타냅니다. 경미한 SDMA 농도 증가는 적절한 진단 추적 관찰이 동반될 경우, 사구체 여과율(GFR) 손상이 진행 중임을 인식하고 신장질환 가능성이 있음을 파악하는 데 도움이 됩니다. 이러한 발견은 질환 진행에 대한 타임라인을 확립하고 SDMA가 최초로 증가한 때로부터 1개월 내에 IDEXX SDMA® 검사를 포함한 진단 추적 관찰을 시행해야 한다는 권고를 뒷받침합니다. 본 연구는 GFR이 회복된다고 해도 지속적인 SDMA 및 모니터링이 필요하다는 점을 강조하고 있습니다.

참고 문헌

- 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
- 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
- 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
- Nabity 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
- 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
- IDEXX Laboratories. IDEXX SDMA algorithm. www.idexx.com/files/idexx-sdma-test-algorithm.pdf. Accessed March 26, 2020.
- 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.
- Odd A. Nonparametric inference in connection with multiple decrement models. *Scand J Statist.* 1976;3(1):15–27.
- Data on file at IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA. (ID: 091_191231143138)
- 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
- Dicker SE, Shirley DG. Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J Physiol.* 1971;219(3):507–523. doi:10.1113/jphysiol.1971.sp009675
- Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev.* 1979;59(1):137–164. doi:10.1152/physrev.1979.59.1.137
- 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
- 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