

## Die Plasma-Konzentration von Indoxylsulfat sagt die Progression von Chronischer Nierenerkrankung (CNE) bei Hunden und Katzen voraus

Das im Darm durch Tryptophan-Abbau entstehende Indol wird in der Leber zum urämischen Toxin Indoxylsulfat (IS) umgebaut und anschließend zu 90 % an Proteine gebunden zu den Tubuluszellen der Nieren transportiert. Organische Anionen-Transporter (OAT1 und OAT3) in der Tubulus-Zellmembran scheiden Indoxylsulfat aus. Mit abnehmender Nierenfunktion akkumuliert IS in den Tubuli, induziert dort reaktiv oxidativen Stress, behindert das tubuläre Wachstum, erhöht die Anzahl profibrotischer Zytokine und fördert durch all diese Mechanismen das Fortschreiten der CNE. Wie Cheng et al (2015) berichteten, steigen bei Hund und Katze Schweregrad der eingeschränkten renalen Funktionen mit steigenden Indoxylsulfat-Spiegeln im Serum. Durch die beschriebenen vielfachen toxischen Mechanismen wurde geschlossen, dass steigende Indoxylsulfat-Werte sogar prognostische Aussagen über den Verlauf der CNE beim Menschen erlauben. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob Indoxylsulfat auch bei Katze und Hund als Biomarker zur CNE-Prognose dienen kann und ob Korrelationen zwischen nierenrelevanten Laborwerten und Indoxylsulfat-Werten gezeigt werden können.

**58 Katzen und 36 Hunde, die mindestens das IRIS Stadium 2 erreicht hatten, wurden nach klinischen- und Labor-Parametern in die Studie einbezogen.** Ausgeschlossen wurden Tiere mit anderen schweren Erkrankungen. Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die Hunde und Katzen retrospektiv klassifiziert nach „Progression“ und „Nicht-Progression“ je nach dem, ob sie innerhalb von 3 Monaten von einem IRIS

Stadium in das folgende wechselten oder der Serum-Kreatinin-Wert innerhalb eines IRIS-Stadiums um > 0,5 mg/dL zunahm. Sowohl bei Katzen als auch bei Hunden hatte die „Progression-Gruppe“ jeweils höhere IS-Werte als die „Non-Progression-Gruppe“. Bei den Katzen korrelierten erhöhte IS-Werte mit erniedrigten Hämoglobin- und Hämatokrit-Werten sowie erhöhten Phosphat-Werten. Serum-Kreatinin, systolischer Blutdruck und UPC unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht. Bei den Hunden war Indoxylsulfat der einzige Parameter, der in der „Progression-Gruppe“ im Vergleich zur „Nicht-Progression Gruppe“ erhöht war. Alle anderen gemessenen Werte unterschieden sich nicht.

Angeregt durch die Publikation von Cheng et al. (2015), in der gezeigt wurde, dass Indoxylsulfat-Werte parallel zu den IRIS-Stadien ansteigen, wurden die Werte der o.g. Katzen und Hunde nach ihrer Zugehörigkeit zu IRIS 2 bzw. IRIS 3 analysiert. Dabei zeigte sich, dass innerhalb der IRIS-Stadien die „Progression-Gruppen“ gegenüber den „Non-Progression Gruppen“ stets die höheren Indoxylsulfat-Werte zeigten. Kreatinin dagegen unterschied sich nicht in den beiden Gruppen.

Zu Indoxylsulfat wurde eine Abwärts-Regulierung des sog. Klotho-Proteins berichtet, einem Co-Faktor des Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23). FGF-23 unterdrückt die Phosphat Rückabsorption in den Tubuli sowie die  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (Calcitriol) Synthese in den Nieren. Das könnte darauf hinweisen, dass Indoxylsulfat eine Rolle im Phosphat-Stoffwechsel spielt – unabhängig von der Nierenfunktion.

► **Indoxylsulfat diene als Bio-Marker für die Progression der Chronischen Nierenerkrankung (CNE) bei Hunden und Katzen in den Stadien IRIS 2 oder IRIS 3.**

**Bei Katzen korrelierten steigende IS-Werte mit sinkendem Hämoglobin und Hämatokrit. In der Pathogenese von Anämie bei urämischen Katzen könnte Indoxylsulfat eine mitwirkende Rolle spielen**

Ref.: C.N. Chen et al. Plasma indoxyl sulfate concentration predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats, *The Veterinary Journal* 232 (2018) 33-39



## Bestimmung der Plasma-Spiegel von Indoxylsulfat bei Hunden und Katzen mit natürlich vorkommender Chronischer Nierenerkrankung (CNE)

Eine Erhöhung des Indoxylsulfat Spiegels korreliert mit der Prognose für Menschen, die an chronischer Nierenerkrankung (CNE) leiden. Urämische Syndrome können durch eine zunehmende Akkumulation verschiedener urämischer Toxine verursacht werden, die dadurch entsteht, dass die Nieren diese nicht mehr ausreichend über den Urin ausscheiden können. Das urämische Toxin Indoxylsulfat (IS) ist das Endprodukt des Indol-Metabolismus. Es entsteht durch den Tryptophan-Abbau Tryptophanase produzierender Darmbakterien. Indol selbst wird nach Adsorption im Darm in der Leber zu IS umgebaut und anschließend über den Urin ausgeschieden.

Ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) reduziert, kann IS nicht mehr ausreichend ausgeschieden werden. Persistierendes IS aber induziert nachweislich freie Radikale, reduziert die Reinigungsfunktion von Peroxiden und führt schließlich zur Dysfunktion des renalen Antioxidans Systems und zur Zerstörung tubulärer Zellen.

Darüber hinaus reduziert IS die Vermehrung und behindert die Reparatur von Endothelzellen und wird verantwortlich gemacht für Gefäßschäden. IS wird ebenso in Verbindung gebracht mit Arteriosklerose.

**Indoxylsulfat-Serum-Spiegel und andere nierenrelevante Blut-Parameter wurden an 129 Hunden und 85 Katzen untersucht.** Dabei wurden beide Tierarten nach azotämisch und nicht-azotämisch aufgeteilt. Hunde: nicht-azotämisch n = 63,

azotämisch n = 66, Katzen: non-azotämisch n = 16, azotämisch n = 69, bei beiden Tierarten wurde zusätzlich nach IRIS Stadien gruppiert. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den IS-Serumwerten bei Hunden mit ANV (57,7 mg/L) und CNE (17,7 mg/L) und dieser erhöhte IS-Wert verlief parallel mit erhöhten Serum-Werten in Harnstoff, Kreatinin und Phosphor. Katzen und Hunde zeigten die höchsten IS-Serumspiegel in IRIS Stadium 4, sie waren gleichzeitig signifikant höher als alle anderen CNE IRIS Stadien. Die Unterschiede in Serum-IS-Spiegeln waren bei beiden Tierarten nicht signifikant für die IRIS 2 und IRIS 3 Stadien. Jedoch waren auch bei den „milden“ IRIS Stadien sowohl bei Katze als auch bei Hund die IS-Serum Werte bei den azotämischen Gruppen signifikant höher als bei den nicht-azotämischen Gruppen.

**In azotämischen Katzen scheint die Korrelation zwischen Serum-IS und Serum Phosphat höher zu sein als diejenige mit Kreatinin.** Bei Hunden konnte das Phänomen in dieser Studie nicht gezeigt werden. In der vorliegenden Studie wiesen die azotämischen Hunde sowohl Fälle mit akutem Nierenversagen (ANV) als auch solche mit CNE verschiedener Stadien auf, während bei den azotämischen Katzen ausschließlich Fälle mit CNE erfasst wurden.

► **Indoxylsulfat (IS)-Spiegel im Serum steigen an bei Hunden und Katzen mit eingeschränkter GFR und fortschreitender chronischer Nierenerkrankung (CNE).**

**IS ist sowohl ein Indikator für renale Dysfunktion als auch ein wichtiges urämisches Toxin mit vielfältigen zerstörerischen Auswirkungen, nicht nur auf die Nieren (Störung des renalen Antioxidans-Systems sowie Schädigung der Tubuli), sondern auch auf das vaskuläre System.**

**Die Beobachtung und Kontrolle von Serum-Indoxylsulfat-Spiegeln bei Hunden und Katzen mit CNE sollte darum nicht vernachlässigt werden.**

*Ref.: F.P. Cheng et al. Detection of Indoxyl sulfate level in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases, The Veterinary Journal 205 (2015) 399-403*

