



วารสารสัตวแพทยศาสตร์ มช.

KKU Veterinary Journal

ISSN 0858-2297



REVIEW ARTICLE

Diabetes insipidus in dogs

Naowarat Suthamnatpong¹, Aranya Ponpornpisit²

¹ Department of Veterinary Pharmacology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, 10330, Thailand.

² Department of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, 10330, Thailand.

*Corresponding author E-mail: nawara.a@chula.ac.th

Received 18 May 2023, Revised 1 August 2023 Accepted 30 August 2023, Published 30 October 2023

Abstract

Diabetes insipidus (DI) is a disease that can be found in dogs. DI is characterized by polydipsia and polyuria with hypotonic urine. DI is classified into two main types: AVP-D (CDI) and AVP-R (NDI). Diagnosis of DI has been based on the modified water deprivation test and AVP response test. Desmopressin is recommended as the first-line treatment for AVP-D owing to its nature in AVP deficiency. Alternatively, thiazide diuretics can also be used. Treatment of both primary and secondary AVP-R (NDI) with desmopressin is not always effective because the reduced renal response to AVP. Therefore, thiazide diuretics such as chlorothiazide is currently recommended and may be used in combination with amiloride to reduce the risk of hypokalemia. The purpose of this review article is to provide the up-to-date information about the causes, symptoms, diagnosis and treatment of diabetes insipidus in dogs.

Keywords: Diabetes insipidus, dogs, AVP-D, AVP-R, central DI, nephrogenic DI

โรคเบาจืดในสุนัข

เนาวรัตน์ สุธัฒนาภพษ์¹, อรัญญา พลพรพิสิฐ²¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 10330 ประเทศไทย²ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 10330 ประเทศไทย

*ผู้ประพันธ์บทความนี้ อีเมล: nawara.a@chula.ac.th

บทคัดย่อ

โรคเบาจืด (diabetes insipidus, DI) เป็นโรคที่พบได้ในสุนัข ทำให้มีอาการปัสสาวะมาก ดื่มน้ำมาก และปัสสาวะมีลักษณะเจือจาง โรคเบาจืดแบ่งออกได้เป็นสองชนิดหลัก คือโรคเบาจืดชนิด arginine vasopressin deficiency (AVP-D) ซึ่งมีชื่อเดิมว่า central diabetes insipidus (CDI) และโรคเบาจืดชนิด arginine vasopressin resistance (AVP-R) ซึ่งมีชื่อเดิมว่า nephrogenic diabetes insipidus (NDI) วิธีการหลักในการวินิจฉัยโรคคือ modified water deprivation test และ AVP response test ในการรักษาโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) มีคำแนะนำให้ใช้เดสโมเพรสซินเป็นยาขนานแรกสำหรับการรักษา เนื่องจากมีสาเหตุเกิดจากภาวะพร่อง AVP และอาจใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์เป็นยาทางเลือกอีกชนิดหนึ่ง สำหรับโรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) ทั้งแบบปฐมภูมิและแบบทุติยภูมิ การใช้เดสโมเพรสซินไม่ค่อยได้ผล เนื่องจากเป็นโรคที่เกิดจากไตไม่ตอบสนองต่อ AVP ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ เช่น คลอโรไธอะไซด์ และอาจพิจารณาให้ยาร่วมกับอะมิโลไรด์ เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายและให้ข้อมูลที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับสาเหตุ อาการ การวินิจฉัย และการรักษาโรคเบาจืดในสุนัข

คำสำคัญ: โรคเบาจืด, สุนัข, AVP-D, AVP-R, central DI, nephrogenic DI

บทนำ

โรคเบาจืด (diabetes insipidus, DI) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในการผลิต หรือในการตอบสนองต่ออาร์จินีน วาโซเพรสซิน (arginine vasopressin, AVP) ทำให้ไตไม่สามารถดูดกลับน้ำได้ ในขณะที่โรคเบาหวาน (diabetes mellitus, DM) เป็นโรคเกิดจากความผิดปกติในการผลิตหรือในการตอบสนองต่ออินซูลิน (insulin) ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงผิดปกติ (Lathan, 2021) คำว่า “mellitus” ในชื่อโรค DM หมายถึงรสหวาน อันเป็นลักษณะโดดเด่นของโรคเบาหวานที่ปัสสาวะของผู้ป่วยมีรสหวาน ในขณะที่ คำว่า “insipid” ในชื่อโรค DI หมายถึงรสชาติจืดหรือเฉื่อยจาง อันเป็นลักษณะโดดเด่นของโรคเบาจืด ที่ปัสสาวะของผู้ป่วยจะมีรสชาติจืดหรือเฉื่อยจาง (Squires, 2007) อย่างไรก็ตาม แม้ว่าโรคเบาจืดและโรคเบาหวานเป็นโรคที่มีชื่อคล้ายคลึงกัน แต่ทั้งสองโรคไม่มีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กัน ไม่ว่าจะเป็นสาเหตุของโรค การรักษาหรือการพยากรณ์โรคก็มีความแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด ซึ่งการตั้งชื่อโรคทั้งสองโรคนี้เกิดขึ้นในอดีตที่นานมาแล้ว ตั้งแต่ยุคสมัยที่ข้อมูลความรู้ทางการแพทย์เกี่ยวกับโรคทั้งสองโรคนี้นี้ยังมีไม่เพียงพอ (Bockenhauer, et al., 2023)

การที่ทั้งสองโรคมีชื่อคล้ายกันนี้ เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดพลาดในการจ่ายยา และในการใช้ยาบ่อยครั้ง ส่งผลให้เกิดอันตรายและสร้างความกังวลด้านความปลอดภัยของผู้ป่วย นอกจากนี้ชื่อโรคในภาษาอังกฤษ “diabetes insipidus” ยังไม่ได้สะท้อนถึงพยาธิสรีรวิทยาพื้นฐานของโรค ดังนั้น ในปีพ.ศ. 2565 (ค.ศ. 2022) ทางสมาคมต่อมไร้ท่อ (Endocrine Society), สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งยุโรป (European Society of Endocrinology), สมาคมต่อมไร้ท่อสมอง (Pituitary Society), สมาคมต่อมไร้ท่อ (Society for Endocrinology), สมาคมต่อมไร้ท่อทางกุมารเวชศาสตร์แห่งยุโรป (European Society for Pediatric Endocrinology), สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งออสเตรเลีย (Endocrine Society of Australia), สมาคมต่อมไร้ท่อบราซิล (Brazilian Endocrine Society), และสังคมต่อมไร้ท่อญี่ปุ่น (Japanese Endocrine Society) จึงได้ตั้งคณะทำงานให้พิจารณาแก้ไขปัญหา และได้ข้อสรุปให้มีการเปลี่ยนชื่อโรคเบาจืดในภาษาอังกฤษดังต่อไปนี้ (Arima, et al., 2022)

1. โรคเบาจืดชนิดเซ็นทรัล (central diabetes insipidus, CDI) เปลี่ยนไปใช้ชื่อใหม่ว่า โรคอาร์จินีน วาโซเพรสซิน เดฟิเซียนซี (arginine vasopressin deficiency) หรือ AVP deficiency (AVP-D)
2. โรคเบาจืดชนิดเนโฟรเจนิค (nephrogenic diabetes insipidus, NDI) เปลี่ยนไปใช้ชื่อใหม่ว่า โรคอาร์จินีน วาโซเพรสซิน

รีซิสแทนซ์ (arginine vasopressin resistance) หรือ AVP resistance (AVP-R)

อย่างไรก็ตาม เพื่อให้ผู้อ่านสามารถทำความเข้าใจเนื้อหาได้โดยง่ายและเพื่อให้การเปลี่ยนแปลงชื่อเรียกของโรคเป็นที่ทราบอย่างราบรื่นมากขึ้น บทความนี้ยังคงใช้ชื่อโรคในภาษาไทยว่าโรคเบาจืด พร้อมกับใส่ชื่อย่อกำกับไว้ในวงเล็บทั้งชื่อใหม่ และชื่อเก่าดังต่อไปนี้: โรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI), โรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI)

ในทางสัตวแพทย์ แม้ว่าโรคเบาจืดจัดเป็นโรคที่พบเกิดขึ้นได้น้อย แต่มีรายงานพบโรคเบาจืดเกิดขึ้นได้ในสัตว์สปีชีส์ต่างๆ อย่างหลากหลาย เช่น สุนัข (Lunn & James, 2013; Ferguson & Biery, 1988; Greco, 2022), แมว (Reed & Gunn-Moore, 2013; Campbell & Bredhauer, 2008), ม้า (Durie & van Galen, 2020; Barrel, 2022; Brashier, 2006), วัว (Wallace & Kociba, 1979; Clark, 2003; Braun, et al., 2008) และสัตว์ทดลอง เช่น หนูแรท (rats), หนูเมาส์ (mouse) (Mahia & Bernal, 2021; Boone & Deen, 2009)

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายและให้ข้อมูลที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับสาเหตุ อาการ การวินิจฉัย และการรักษาโรคเบาจืดในสุนัข

อาร์จินีน วาโซเพรสซิน (arginine vasopressin, AVP)

อาร์จินีน วาโซเพรสซิน ซึ่งนิยมเขียนแบบย่อว่า AVP เป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทหน้าที่ควบคุมภาวะสมดุลของน้ำในร่างกาย ดังนั้นความผิดปกติในการผลิต AVP หรือความผิดปกติในการตอบสนองต่อ AVP จึงส่งผลทำให้ไตไม่สามารถดูดกลับน้ำ เกิดการขับปัสสาวะออกมามากเกินไปและเกิดโรคเบาจืดขึ้น (Angelousi, et al., 2023) AVP มีโครงสร้างเป็นเปปไทด์ขนาดเล็กที่ได้จากสารตั้งต้นที่มีขนาดใหญ่กว่า มีชื่อว่าพรี-โปร-วาโซเพรสซิน (pre-pro-vasopressin) ซึ่งพบได้ในเซลล์ประสาทชนิดแมกโนเซลล์ลูลาร์ (magnocellular) ภายในสมองส่วนไฮโปธาลามิก พาราเวนทริคิวลาร์ (hypothalamic paraventricular) และซูปราออปติก นิวคลีไอ (supraoptic nuclei) พรี-โปร-วาโซเพรสซินประกอบด้วยเปปไทด์ส่วนที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณ (signaling peptide) และส่วนของโพลีเปปไทด์ที่จะถูกตัดย่อยต่อไปเป็น AVP, นิวโรไฟซิน-2 (neurophysin-2) และโคเปปติน (copeptin) โดยนิวโรไฟซิน-2 เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการประมวลผล การขนส่ง การตัดย่อยสายเปปไทด์ให้เป็นไปอย่างถูกต้อง และอาจมีบทบาทในการปกป้อง AVP จากการถูกตัดย่อย ส่วนโคเปปตินเป็นไกลโคโปรตีนชนิดหนึ่ง ซึ่งยังไม่ทราบบทบาทหน้าที่ชัดเจน ในขณะที่อยู่ในรูปโปรฮอร์โมน (prohormone) บรรจุ

ในนิวโรซีเครททอรี แกรนูล (neurosecretory granules) ก่อนถูกขนส่งทางแอกซอน (axon) ผ่านไฮโปทาลามิก-นิวโรไฮโปฟิซียัลแทรค (hypothalamic-neurohypophyseal tract) เพื่อนำไปเก็บไว้ในต่อมใต้สมองด้านหลัง (posterior pituitary) สำหรับส่วนที่เป็นโปรวาโซเพรสซิน (provasopressin) จะถูกขนส่งไปที่เอนโดพลาสมิก เรติคิวลัม (endoplasmic reticulum, ER) หลังจากเปปไทด์ส่วนที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณถูกตัดออก ขั้นตอนการตัดย่อยส่วนต่าง ๆ ของเปปไทด์ที่เป็นส่วนประกอบในโมเลกุลซึ่งอาศัยเอนไซม์ในการทำงาน เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการขนส่งและระหว่างที่ถูกเก็บสะสมอยู่ในแกรนูล (Marcinkowska, et al., 2022; Nelson, 2015) หลังจาก AVP หลั่งออกมาจากเซลล์ประสาท AVP เข้าจับตัวกับตัวรับวาโซเพรสซิน ชนิดที่ 2 (vasopressin receptor type 2, V2R) บนผิวเซลล์บริเวณดิสทัล คอนวอลูเตด ทิวบูล (distal convoluted tubule, DCT) และคอลเลคติงดัคท์ (collecting duct) ของไต ส่งผลกระทบต่อโปรตีนไคเนส เอ (protein kinase A) ซึ่งทำหน้าที่เติมกลุ่มฟอสเฟตให้แก่อะควอพอริน 2 (aquaporin 2, AQP2) ที่อยู่ในถุงเวสิเคิล (vesicles) ภายในเซลล์ จากนั้น AQP2 จะเข้าไปแทรกตัวภายในเยื่อหุ้มเซลล์ และทำหน้าที่เป็นช่องทางผ่านของน้ำเพื่อคืนน้ำกลับ ส่งผลทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้น ดังนั้นความผิดปกติในการผลิตหรือในการออกฤทธิ์ของ AVP จึงส่งผลกระทบต่อรักษาสมดุลของปริมาณน้ำในร่างกายและทำให้เกิดโรคเบาจืด (Kalra, et al., 2016; Ishikawa, 2015)

สาเหตุและการแบ่งประเภทของโรคเบาจืด

โรคเบาจืดเป็นโรคที่เกิดขึ้นได้ทั้งจากสาเหตุทางพันธุกรรม และจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่สาเหตุทางพันธุกรรม สุนัขที่เป็นโรคเบาจืดมีอาการสำคัญคือขับปัสสาวะออกมาบ่อยครั้งในปริมาณมาก (polyuria, PU) แม้แต่ในเวลากลางคืน โดยทั่วไปสุนัขที่เป็นโรคเบาจืดอาจขับปัสสาวะออกมาได้มากกว่า 50 มิลลิลิตร (มล.) ต่อกิโลกรัม (กก.) ต่อวัน นอกจากนี้สัตว์ป่วยมีอาการกระหายน้ำมาก และดื่มน้ำเพิ่มมากขึ้น (polydipsia, PD) เพื่อชดเชยการสูญเสีย น้ำ สุนัขที่เป็นโรคเบาจืดอาจดื่มน้ำในปริมาณที่มากกว่า 100 มล./กก./วัน โรคเบาจืดจึงส่งผลกระทบต่อชีวิตตามปกติของสัตว์ที่ป่วยเป็นโรคนี้เป็นอย่างมาก (Lathan, 2021; Greco, 2022; Feldman & Nelson, 1996) โรคเบาจืดที่พบในสุนัขแบ่งเป็น 2 ชนิดหลักคือ (1) โรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) (2) โรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) (Cohen & Post, 2002) นอกจากโรคเบาจืดสองชนิดนี้แล้ว ในมนุษย์ยังมีรายงานเกี่ยวกับโรคเบาจืดชนิดอื่น ๆ อีก เช่น (1) โรคเบาจืดที่เกิดขึ้นในขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes insipidus) ซึ่งเกิดขึ้นจาก

AVP ถูกตัดย่อยโดยเอนไซม์ในรก (2) โรคเบาจืดชนิดดิลิปโซเจนิค (dipsogenic DI) ซึ่งเกิดจากร่างกายมีขีดจำกัดของความกระหายน้ำ (thirst threshold) ต่ำผิดปกติ และ (3) ภาวะดื่มน้ำมากผิดปกติแบบปฐมภูมิ (primary polydipsia) ซึ่งเป็นความผิดปกติที่เกิดจากการดื่มน้ำในปริมาณที่มากกว่าปกติ แม้ว่าจะระดับการสร้าง AVP และการทำงานของ AVP เป็นปกติก็ตาม โดยส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติทางจิตประสาทหรือปัญหาทางด้านพฤติกรรม (Squires, 2007; Cohen & Post, 2002; Shiel, 2017) อย่างไรก็ตาม ในทางสัตวแพทย์ โรคเบาจืดสามชนิดหลังนี้พบมีข้อมูลค่อนข้างน้อย บทความนี้จึงเน้นให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) และโรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) เป็นหลัก

โรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI)

โรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) บางตำราเรียกว่าโรคเบาจืดทางระบบประสาท (neurogenic DI) เนื่องจากส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของสมองส่วนไฮโปทาลามัสในการสร้างและหลั่ง AVP ซึ่งมีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่าแอนติไดยูเรติก ฮอร์โมน (antidiuretic hormone, ADH) ทำให้ร่างกายขาด AVP เรียกว่าเกิดภาวะพร่อง AVP (AVP deficiency) ขึ้น (Refardt, et al., 2020) ในการแบ่งประเภทของโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) สามารถแบ่งตามสาเหตุของโรคออกได้เป็น 2 ประเภทคือแบบปฐมภูมิ (primary) กับแบบทุติยภูมิ (secondary) โดยแบบปฐมภูมิเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ในขณะที่แบบทุติยภูมิเกิดจากโรคหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังกำเนิด (acquired) ซึ่งส่งผลทำให้ร่างกายไม่สามารถผลิต AVP ออกมาเลย หรือผลิตออกได้ไม่เพียงพอต่อการทำหน้าที่ตามปกติ (Carmichael, 2023) สำหรับโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) แบบปฐมภูมิที่เกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม มีการศึกษาในมนุษย์พบว่าโรคเบาจืดชนิดนี้อาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของ AVP gene บนโครโมโซม 20 ที่มักจะส่งผลต่อนิวโรไฟซินซึ่งเป็นเปปไทด์ที่ทำหน้าที่ส่งต่อสัญญาณ สันนิษฐานว่าสารตั้งต้นที่เกิดจากการกลายพันธุ์เหล่านี้ถูกเก็บไว้ในเอนโดพลาสมิก เรติคิวลัม (endoplasmic reticulum, ER) และเป็นสาเหตุที่ทำให้ปริมาณการผลิต AVP ลดต่ำลง และในบางกรณีทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ขึ้นมาได้ (Rutishauser, et al., 2016; Bockenhauer & Bichet, 2023) ในทางสัตวแพทย์ มีการศึกษาในสุนัขพบการกลายพันธุ์ของ AVP-NPII ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) (Xu, et al., 2023) และมีรายงานเกี่ยวกับโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) ที่เป็นมาแต่กำเนิดในลูกสุนัขพันธุ์อัฟกัน ฮาวนด์ (Afghan Hound) ในครอบครัวเดียวกัน (Post, et al., 1989)

สาเหตุของโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) แบบทุติยภูมิที่พบบ่อยที่สุด ในสุนัขและแมว คือความผิดปกติเชิงโครงสร้างภายในสมองส่วนไฮโปทาลามัสต่อมใต้สมองด้านหลังหรือทั้งสองอย่าง (Ferguson & Biery, 1988; Authement, et al., 1989; Burnie & Dunn, 1982; Winterbotham & Mason, 2008) เช่น ในสมองมีเนื้องอกของต่อมใต้สมองที่มีขนาดใหญ่ มีถุงน้ำ มีก้อนแกรนูโลมา (granuloma) ที่เกิดจากปฏิกิริยาอักเสบ มีการบาดเจ็บที่กะโหลกศีรษะ มีบาดแผลที่ทำให้เกิดการตกเลือด ได้รับความเสียหายจากการผ่าตัด และมีเกลียเซลล์ (glial cells) เพิ่มขึ้นในระบบนิวโรไฮโปไฟเซียล (neurohypophyseal system) ความผิดปกติเหล่านี้ส่งผลทำให้สมองส่วนไฮโปทาลามัสบางส่วนถูกกดหรือถูกทำลาย เกิดความเสียหายต่อนิวโรไฮโปไฟซิส ซึ่งในที่สุดทำให้การสังเคราะห์ AVP หรือการหลั่ง AVP หยุดชะงักไป ทำให้ร่างกายเกิดภาวะพร่อง AVP ขึ้น (Greco, 2022; Shiel, 2017; Woelfel, et al., 2023) โรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) ที่เกิดจากเนื้องอกของต่อมใต้สมองพบบ่อยในสุนัข (Ferguson & Biery, 1988; Meij, et al., 2012) ส่วนในแมวมักเกิดจากการบาดเจ็บของสมอง (Campbell & Bredhauer, 2008; Smith & Elwood, 2004; Oliveira, et al., 2013) อย่างไรก็ตาม โรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) ในสัตว์สามารถเกิดขึ้นจากสาเหตุต่าง ๆ อีกหลากหลายประการ เช่น เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองที่ไปทำลายเซลล์ที่สร้าง AVP, โรคหลอดเลือดที่เกี่ยวข้องกับต่อมใต้สมอง นอกจากนี้ โรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) ในสุนัขและแมวบางรายเกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ และไม่สามารถระบุสาเหตุได้จากการวิเคราะห์ภาพถ่ายสมองหรือการชันสูตรซาก (Foley, et al., 2009; Nielsen, et al., 2008; Meij, et al., 2012; Post, et al., 1989; Court & Watson, 1983) โรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) เกิดขึ้นโดยไม่มีความสัมพันธ์กับเพศและสายพันธุ์ของสัตว์ และเกิดขึ้นได้กับสัตว์ทุกวัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) ซึ่งเกิดจากการบาดเจ็บที่สมองที่พบเกิดขึ้นได้กับสัตว์ทุกวัย อย่างไรก็ตาม โรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) ที่เกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมมักพบในสัตว์อายุน้อย สำหรับสัตว์อายุมากมักพบโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) ที่มีสาเหตุจากโรคเนื้องอก เช่น เนื้องอกในสมอง (pituitary adenoma, astrocytoma) (Shiel, 2017; Authement, et al., 1989; Blois, et al., 2010)

นอกจากการแบ่งประเภทตามสาเหตุของโรคแล้ว โรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) ยังสามารถแบ่งประเภทออกเป็นกลุ่มย่อยได้อีกเป็นแบบสมบูรณ์ (total/complete) หรือบางส่วน (partial) (Shiel, 2017) โดยโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) แบบสมบูรณ์เกิดขึ้นเมื่อร่างกายปราศจาก AVP อย่างสมบูรณ์ ส่วน

แบบบางส่วนเกิดขึ้นเมื่อร่างกายผลิต AVP ได้บ้างเพียงบางส่วน แต่ในระดับที่ไม่เพียงพอที่จะทำหน้าที่รักษาสสมดุลของน้ำได้อย่างเหมาะสม ในทางสัตวแพทย์ มีรายงานพบทั้งสุนัขที่ป่วยเป็นโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) แบบสมบูรณ์และแบบบางส่วน (Harb, et al., 1996; Winterbotham & Mason, 2008) ในสุนัขที่เป็นโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) แบบสมบูรณ์ หากอยู่ในภาวะที่ถูกจำกัดไม่ให้ดื่มน้ำ (water deprivation) จะไม่สามารถตอบสนองโดยทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้นได้ ปริมาณปัสสาวะจะยังคงสูงอยู่ และปัสสาวะจะยังคงเจือจาง มีค่าความถ่วงจำเพาะต่ำกว่าปกติหรือต่ำกว่าค่าความถ่วงจำเพาะของพลาสมา (hyposthenuric urine, USG <1.008) อยู่อย่างต่อเนื่อง แม้จะอยู่ในภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรงก็ตาม เนื่องจากหากไม่มี AVP ไตจะไม่สามารถดูดซับน้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ และร่างกายไม่สามารถทำให้ปัสสาวะเข้มข้นได้ แม้ว่าจะถูกจำกัดปริมาณน้ำ (Lunn & James, 2013; Schoeman, 2008) สำหรับสุนัขที่เป็นโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) แบบบางส่วน ร่างกายยังสามารถผลิต AVP ได้บ้างแต่ไม่เพียงพอที่จะควบคุมสมดุลของน้ำได้อย่างเหมาะสม นำไปสู่อาการ PU/PD แม้ว่าจะอยู่ในระดับที่น้อยกว่า เมื่อเทียบกับโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) แบบสมบูรณ์ สำหรับการตอบสนองต่อภาวะที่ถูกจำกัดไม่ให้ดื่มน้ำ สุนัขที่เป็นโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) แบบบางส่วน จะยังคงมีปริมาณของปัสสาวะเพิ่มขึ้น โดยอาจไม่เด่นชัดเท่า AVP-D (CDI) แบบสมบูรณ์ ร่างกายจะตอบสนองโดยทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้นได้บ้างเพียงบางส่วน แต่จะยังคงค่อนข้างเจือจางเมื่อเทียบกับสุนัขปกติโดยทั่วไป เนื่องจากมีระดับ AVP ไม่เพียงพอ ปัสสาวะมีคุณสมบัติเป็นไอโซสเทนูริก (isosthenuric urine, USG 1.008-1.012) (Torre, et al., 2021) คือมีค่าความถ่วงจำเพาะใกล้เคียงกับพลาสมาที่ปราศจากโปรตีน หรือมีความเข้มข้นสูงขึ้นเล็กน้อยในการตอบสนองต่อภาวะที่ถูกจำกัดน้ำ หากให้ยาากลุ่ม ADH analogues แก่สุนัขที่เป็นโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) ทั้งสองแบบ สุนัขจะสามารถตอบสนองต่อยาได้ดี แต่สุนัขที่เป็นโรค AVP-D (CDI) แบบสมบูรณ์อาจต้องใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าหรือให้ยาบ่อยขึ้นเพื่อให้ได้ผลทางการรักษา (Shiel, 2017)

โรคเบาเจ็ดชนิด AVP-R (NDI)

โรคเบาเจ็ดชนิด AVP-R (NDI) เกิดจากความบกพร่องของไตในการตอบสนองต่อ AVP (AVP insensitive) ทำให้เซลล์เป้าหมายในไตไม่สามารถตอบสนองต่อ AVP ได้ แม้ว่าร่างกายจะมีระดับความเข้มข้นของ AVP ในระบบหมุนเวียนเลือดเป็นปกติหรือสูงขึ้นก็ตาม (Kalra, et al., 2016; Christ-Crain, et al., 2021) โรคเบาเจ็ดชนิด AVP-R (NDI) แบ่งย่อยได้อีกเป็นสอง

ประเภทคือ (1) แบบปฐมภูมิ ซึ่งบางตำราเรียกว่าโรคที่เป็นแต่กำเนิด (congenital) หรือโรคในเครือญาติ (familial) โรคเบาจืดประเภทนี้เกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมและพบเกิดขึ้นน้อยมากในสัตว์ (2) แบบทุติยภูมิ ซึ่งเกิดขึ้นหลังกำเนิด โรคเบาจืดประเภทนี้มักเกิดจากโรคต่าง ๆ ที่ทำให้ไตไม่สามารถตอบสนองต่อ AVP ได้ (Bockenhauer & Bichet, 2015) และจัดเป็นสาเหตุของ PU/PD ในสุนัขที่พบบ่อยที่สุด (Rossi & Ross, 2008; Angelousi, et al., 2023)

โรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) แบบปฐมภูมิ

โรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) แบบปฐมภูมิเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้การถอดรหัสและแปลรหัสของยีนออกมาไม่ถูกต้อง หรือทำให้กรดอะมิโนขาดหายไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้างอาร์จินินวาโสเพรสซิน รีเซพเตอร์ 2 (arginine vasopressin receptor 2, AVPR2) ซึ่งมีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่าวาโสเพรสซิน รีเซพเตอร์ 2 (vasopressin receptor 2, V2R) (Selvaraj, et al., 2022) การกลายพันธุ์ของ AVPR2 gene ทำให้เกิดโรคเบาจืดชนิด X-linked AVP-R (NDI) ส่งผลทำให้ไตไม่สามารถตอบสนองต่อ AVP (AVP insensitive) และไม่สามารถทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้น นอกจากนี้มีการศึกษาพบความผิดปกติเชิงโครงสร้างของ AVPR2 ที่เกิดจากกระบวนการพับ (folding) ของโปรตีนที่ผิดปกติ ทำให้กลไกควบคุมคุณภาพของโปรตีนใน ER กักเก็บตัวรับเหล่านี้ไว้ภายในเซลล์ เพื่อป้องกันไม่ให้ AVPR2 ที่ผิดปกติดังกล่าวไปแสดงออกบนผิวพลาสมาเมมเบรน (Huang, et al., 2021; Bockenhauer & Bichet, 2023) นอกจากการกลายพันธุ์ของ AVPR2 gene แล้ว ยังพบการกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้างอะควอพอริน-2 แชนแนล (aquaporin-2 channel gene, AQP2 gene) มีส่วนเกี่ยวข้องในการทำให้เกิดโรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) ด้วย (Greco, 2022; Gao, et al., 2020; Lunn & James, 2013) AQP2 เป็นช่องทางผ่านของน้ำ (water channels) พบอยู่บนผิวเซลล์เมมเบรนที่บริเวณดิสคัล คอนโวลูเตด ทิวบูล และคอลเลคติงดักท์ของหน่วยไต การดูดกลับน้ำผ่าน AQP2 ส่งผลเพิ่มปริมาณน้ำให้ถูกขนส่งกลับเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตมากขึ้น AVP เป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการแสดงออกของ AQP2 การที่ไตไม่ตอบสนองต่อ AVP เนื่องจากความผิดปกติของตัวรับ AVPR2 หรือความผิดปกติของ AQP2 ย่อมส่งผลทำให้ร่างกายผลิตปัสสาวะซึ่งมีความเจือจางออกมาในปริมาณมากซึ่งจะไปกระตุ้นให้สัตว์ดื่มน้ำปริมาณมากต่อไป เพื่อชดเชยการสูญเสียน้ำจากร่างกายไปกับปัสสาวะ (Hureaux & Vargas-Poussou, 2023) ในมนุษย์ มีการศึกษาการกลายพันธุ์ของ

AVPR2 gene และ AQP2 gene ในผู้ป่วยโรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) ประเภทปฐมภูมิ พบว่ามากกว่า 90% ของผู้ป่วยโรคนี้มีการกลายพันธุ์ของ AVPR2 gene ซึ่งเป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซม X (X-linked) ส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติในการตอบสนองต่อ AVP อย่างรุนแรงในมนุษย์เพศชายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าว (van den Ouweland, et al., 1992; Tabibzadeh & Crambert, 2023) นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์ของ AQP2 ที่เกิดจากยีนเด่น (autosomal dominant) ที่ทำให้เกิดโรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) ได้ (Deen, et al., 1994) ซึ่งการกลายพันธุ์ของ AQP2 gene นั้น พบได้น้อยกว่าการกลายพันธุ์ของ AVPR2 gene (Boot, 2023; Ma, et al., 2020) ในสุนัข มีรายงานพบโรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) ประเภทปฐมภูมิในสุนัขพันธุ์ต่าง ๆ หลากหลายสายพันธุ์ ส่วนใหญ่พบในสุนัขที่อายุน้อยและลูกสุนัข (Lage, 1973; Takemura, 1988; Breitschwerdt, et al., 1981) โรคนี้มีความโน้มเอียงทางเพศซึ่งเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางพันธุกรรม โดยมีงานวิจัยในสุนัขพันธุ์ไซบีเรียนฮัสกี้ (Siberian huskies) พบว่าสุนัขเพศผู้จำนวน 3 ใน 4 ตัวในครอกเดียวกันเป็นโรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) แบบปฐมภูมิ ตรวจสอบพบว่าสัตว์ป่วยมีจำนวนตัวรับ AVPR2 ภายในไตส่วนในอยู่ในระดับปกติ แต่ตัวรับเหล่านี้มีการกลายพันธุ์ ทำให้มีความชอบในการจับตัว (binding affinity) กับ AVP ต่ำกว่าปกติถึงสิบเท่า และส่งผลทำให้ตัวรับจับตัวกับ AVP ได้ไม่ดี การที่สุนัขที่แสดงอาการทางคลินิกออกมาพบเฉพาะในสุนัขเพศผู้แสดงให้เห็นว่าสาเหตุของโรคเกิดจากการกลายพันธุ์ของ AVPR2 gene ซึ่งเป็นยีนที่พบอยู่บนโครโมโซม X ของสุนัข เช่นเดียวกับในมนุษย์ (Luzius, et al., 1992) สำหรับในแมว ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับโรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) ประเภทปฐมภูมิ (Shiel, 2017)

โรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิ

โรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิเป็นภาวะที่ร่างกายผลิต AVP ได้ตามปกติ แต่ไตไม่สามารถตอบสนองต่อ AVP ได้ (AVP insensitive) ซึ่งทำให้สัตว์ป่วยปัสสาวะออกมาในปริมาณสูงมาก เช่นเดียวกับ AVP-R (NDI) แบบปฐมภูมิ ข้อแตกต่างระหว่าง AVP-R (NDI) แบบปฐมภูมิกับแบบทุติยภูมิคือแบบปฐมภูมิเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ในขณะที่แบบทุติยภูมิเป็นโรคที่เกิดขึ้นหลังกำเนิด (acquired) ส่วนใหญ่เกิดจากโรคหรือความผิดปกติที่ทำให้ไตไม่สามารถตอบสนองต่อ AVP ได้ โดยโรคที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อย ได้แก่ (1) ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อและระบบเอนโดไครน์ เช่น ภาวะต่อมหมวกไตชั้นนอกทำงานมากผิดปกติ (hyperadrenocorticism), ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia), ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง

(hypercalciuria), ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ, ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia); (2) โรคไตและโรคติดเชื้อ เช่น โรคไตเรื้อรัง, ภาวะไตล้มเหลว, กรวยไตอักเสบ (pyelonephritis), ท่อไตอุดตัน, มดลูกอักเสบ (pyometra); (3) ยาบางชนิด เช่น ลิเทียม (lithium) ดีเมคโคลไซคลิน (demeclocycline) ซึ่งมีรายงานพบเป็นสาเหตุของโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-R (NDI) ได้บ่อยในมนุษย์; (4) กลุ่มอาการพาราเนอพลาสติก (paraneoplastic syndrome) โรคต่าง ๆ และการใช้ยาบางชนิดที่กล่าวมาเหล่านี้ ส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติในการขับปัสสาวะได้ด้วยกลไกต่าง ๆ หลากหลายกลไก เช่น ลดการแปลรหัส (transcription) และลดการแสดงออกของ AQP2, รบกวนกลไกขนส่งโปรตีนภายในเซลล์, ทำให้เกิดภาวะดื้อต่อ AVP โดยรบกวนการจับตัวระหว่าง AVP กับตัวรับ หรือขัดขวางกลไกการส่งสัญญาณในเซลล์หลังจาก AVP จับตัวกับตัวรับ (post-receptor mechanisms) (Nirojini, et al., 2022; Lunn & James, 2013; Rossi & Ross, 2008; Cohen & Post, 2002; Cohen & Post, 1999)

ในสุนัข มีการศึกษาพบว่าโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิที่เกิดจากภาวะต่อมหมวกไตชั้นนอกทำงานมากผิดปกติ มักเกิดขึ้นกับสุนัขที่มีอายุมากกว่า 9 ปี และมีความโน้มเอียงทางสายพันธุ์เกี่ยวข้องด้วย (Shiel, 2017) PU/PD ที่เกิดจากโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิ เป็นอาการที่สร้างความกังวลให้แก่เจ้าของสัตว์ซึ่งมีรายงานพบเกิดขึ้นได้บ่อยในสุนัข มีการศึกษาพบว่าระดับแคลเซียมในเลือดที่สูงขึ้นผิดปกติ สามารถยับยั้งการแทรกตัวของโมเลกุล AQP2 ในลูเมนของคอลเลคติงกักตักได้ และส่งผลทำให้ฤทธิ์ในการดูดกลืนน้ำของฮอริโมน AVP ลดน้อยลง ความรุนแรงของอาการ PU/PD แปรผันเป็นสัดส่วนโดยตรงกับระดับของแคลเซียมในเลือดที่สูงขึ้น สำหรับแมว พบว่าเป็นสัตว์ที่มีความทนทานต่อโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิที่เกิดจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูง นอกจากนี้ แมวยังเป็นสัตว์ที่มีความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้นได้ดี เนื่องจากลักษณะทางกายวิภาคที่มีหน่วยไตส่วนจุกส์ตาเมดูลารี เนฟรอน (juxtamedullary nephrons) ค่อนข้างยาวเจาะลึกเข้าไปในไตชั้นใน (renal medulla) ส่วนลูปออฟเฮนเล (loops of Henle) ที่ยาวนี้ช่วยให้น้ำถูกดูดกลับเพิ่มขึ้น แม้เมื่อจะอยู่ในสภาวะที่ตอบสนองต่อ AVP ได้ไม่ดี (Törnqvist-Johnsen & Woods, 2023)

อาการทางคลินิก

อาการทางคลินิกของสัตว์ป่วยโรคเบาเจ็ดชนิดอาจพัฒนาขึ้นอย่างเฉียบพลันหรือค่อย ๆ เพิ่มขึ้นตามลำดับโดยกินเวลาหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน โดยทั่วไปอาการสำคัญซึ่งเป็นที่รู้จักกันมา

อย่างยาวนานและพบได้บ่อยคือ PU/PD อย่างรุนแรง อาการปัสสาวะมากอย่างรุนแรงมักทำให้สัตว์ลุกมาปัสสาวะบ่อยในตอนกลางคืน (nocturia) และบางรายมีภาวะกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (urinary incontinence) ร่วมด้วย (Lathan, 2021) ปัสสาวะของสัตว์ป่วยด้วยโรคเบาเจ็ดชนิดมีลักษณะเจือจาง การขับปัสสาวะออกมาบ่อยครั้งในปริมาณมาก ทำให้มีความกระหายน้ำมากตามมา ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของโรคเบาเจ็ดชนิด ทำให้สัตว์ดื่มน้ำบ่อยและดื่มน้ำในปริมาณมากผิดปกติ เพื่อชดเชยการสูญเสียน้ำออกไปกับปัสสาวะ และต่อมาอาจจะขับน้ำออกไปในปริมาณมากเช่นกันเป็นวงจร โดยไม่คำนึงถึงสภาวะของระดับน้ำของร่างกาย จากการสังเกตโดยเจ้าของสัตว์ มีการประเมินว่าสัตว์ป่วยด้วยโรคเบาเจ็ดชนิดจะดื่มน้ำในปริมาณที่มากกว่าปกติราว 5-20 เท่า (Shiel, 2017) สัตว์ป่วยแสดงอาการอย่างต่อเนื่องและเลือกดื่มน้ำมากกว่ากินอาหารซึ่งอาจทำให้น้ำหนักตัวลดลง บางรายดื่มน้ำในปริมาณมากจนทำให้อาเจียน หากสัตว์ป่วยด้วยโรคเบาเจ็ดชนิดดื่มน้ำไม่เพียงพอ อาจทำให้เกิดภาวะขาดน้ำ (dehydration) ภาวะปริมาตรเลือดน้อย (hypovolemia) และภาวะไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ เช่น ภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hypermnatremia) จากการสูญเสียน้ำไปกับการขับปัสสาวะออกไปในปริมาณมาก สัตว์ป่วยด้วยโรคเบาเจ็ดชนิดที่ไม่ได้รับการรักษาอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้จากภาวะดังกล่าวเหล่านี้ (Makaryus & McFarlane, 2006; Grace, et al., 2011; Fenske & Allolio, 2012)

ในบางกรณี สัตว์ป่วยด้วยโรคเบาเจ็ดชนิดอาจมีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วย ได้แก่ ซึม ระดับความรู้สึกตัวลดลง มีการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม มีอาการสั่นและชัก ซึ่งพบได้บ่อยในสุนัขที่มีเนื้องอกของไฮโปทาลามัสหรือต่อมใต้สมอง มีการศึกษาในสุนัขที่ป่วยด้วยโรคเบาเจ็ดชนิด AVP-D (CDI) พบว่าสุนัข 7 ตัวจากทั้งหมด 17 ตัวแสดงอาการทางระบบประสาท หลังจากการวินิจฉัยเบื้องต้นได้ราว 2 สัปดาห์ถึง 12 เดือน (Harb, et al., 1996) นอกจากนี้ ความผิดปกติทางระบบประสาทยังอาจเกิดขึ้นได้ ในสัตว์ที่ถูกจำกัดการดื่มน้ำหรือสัตว์ป่วยจนไม่สามารถดื่มน้ำเองได้ จนกระทั่งร่างกายเกิดภาวะขาดน้ำแบบไฮโปโทนิก (hypotonic dehydration) หรือภาวะโซเดียมในเลือดสูงขึ้น ทำให้เกิดภาวะขาดน้ำในระดับเซลล์ และทำให้สัตว์มีอาการเบื่ออาหาร อ่อนแอ เดินเซ การเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อไม่ประสานกัน ชัก และถึงแก่ความตายได้ รวมทั้งภาวะขาดน้ำแบบไฮโปโทนิกดังกล่าวนี้ยังอาจสร้างความเสียหายต่อระบบประสาทได้โดยกลไกการทำลายชั้นปลอกไมอีลินที่ปกคลุมเซลล์ประสาท (osmotic demyelination) (Wu, et al., 2022) สาเหตุอีกประการหนึ่งที่ทำให้สัตว์ป่วยด้วยโรคเบาเจ็ดชนิดมีอาการทางระบบประสาท คือ ความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับสมอง ซึ่งเกิดขึ้นกับสัตว์ที่เข้าถึงน้ำได้

อย่างอิสระหลังจากถูกจำกัดน้ำมาระยะหนึ่ง สัตว์จะดื่มน้ำในปริมาณมากอย่างรวดเร็ว ทำให้ระดับน้ำในร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างกะทันหัน การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้สามารถทำให้ระดับความเข้มข้นของค่าออสโมลาลิตีในพลาสมาลดลงอย่างรวดเร็วและทำให้สัตว์บวมขึ้นได้ (Sandhya, et al., 2022)

แม้ว่าโรคเบาหวานชนิด AVP-D (CDI) จะมีความแตกต่างจาก AVP-R (NDI) อย่างเห็นได้ชัดหลายประการ เช่น ทางด้านพยาธิกำเนิด โรคเบาหวานชนิด AVP-D (CDI) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในการผลิต AVP ทำให้เกิดภาวะพร่อง AVP ขึ้นตามมา ส่วนโรคเบาหวานชนิด AVP-R (NDI) เป็นความผิดปกติของไตที่ไม่สามารถตอบสนองต่อ AVP ได้ (AVP insensitive) อย่างไรก็ตาม อาการทางคลินิกและค่าอิเล็กโทรไลต์ของโรคเบาหวานชนิด AVP-D (CDI) และชนิด AVP-R (NDI) มีความคล้ายคลึงกัน และปัสสาวะของสัตว์ป่วยเป็นโรคเบาหวานชนิด AVP-D (CDI) และชนิด AVP-R (NDI) มีคุณสมบัติเหมือนกันคือไฮโปโตนิก (hypo-tonic) ซึ่งหมายถึงมีความเข้มข้นต่ำ (มีน้ำมาก) โดยมีค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะต่ำกว่าค่าออสโมลาลิตีของพลาสมา แม้ว่าสัตว์อยู่ในภาวะขาดน้ำก็ตาม การวินิจฉัยแยกแยะระหว่างโรคเบาหวานชนิด AVP-D (CDI) และชนิด AVP-R (NDI) อาจทำได้โดยการให้ exogenous AVP ซึ่งหากสัตว์ป่วยเป็นโรคเบาหวานชนิด AVP-D (CDI) หลังจากให้ AVP แล้ว จะพบว่าค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นกว่าค่าออสโมลาลิตีของพลาสมา เนื่องจากไตยังคงสามารถตอบสนองต่อ exogenous AVP ที่ให้ไปได้ (AVP-sensitive) แต่สัตว์ป่วยเป็นโรคเบาหวานชนิด AVP-R (NDI) ไตจะไม่สามารถตอบสนองต่อ AVP (AVP-resistance) (Christ-Crain, et al., 2019; Angelousi, et al., 2023; Shiel, 2017)

การวินิจฉัย

ในเบื้องต้นสัตวแพทย์ควรตรวจสอบและประเมินสัตว์ป่วยที่มีอาการ PU/PD อย่างระมัดระวัง เริ่มด้วยการตรวจเพื่อยืนยันว่ามีภาวะ PU/PD อยู่จริง เก็บข้อมูลประวัติทางสุขภาพระยะเวลาตั้งแต่สัตว์เริ่มมีอาการ พัฒนาการของโรค ความรุนแรงและปัจจัยกระตุ้นที่อาจเป็นไปได้ สอบถามประวัติการบาดเจ็บที่ศีรษะ อาการที่แสดงถึงการมีปัญหารบกวนการมองเห็น และอาการที่แสดงถึงความผิดปกติของต่อมไธมัส โรคที่เป็นและเคยเป็น รวมทั้งประวัติการให้ยา หากเป็นไปได้ควรสอบถามประวัติเกี่ยวกับสัตว์ในครอบครัวหรือในครอบครัวที่มีพ่อแม่ร่วมกัน เนื่องจากโรคเบาหวานชนิดเป็นโรคที่มีสาเหตุทางพันธุกรรม (Babey, et al., 2011; Rossi & Ross, 2008) สัตวแพทย์ควรทำการวินิจฉัยแยกโรคเบาหวานออกจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้มีอาการ PU/PD ได้เช่นเดียวกัน สาเหตุที่พบได้บ่อยคือโรคเบา

หวานซึ่งจะตรวจพบภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia), มีกลูโคสในปัสสาวะ (glycosuria) ร่วมกับค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะสูง และโรคไตอักเสบเรื้อรังซึ่งมีค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะต่ำ มีภาวะไตวายและตรวจพบคาสท์ (casts) ในปัสสาวะ (Christ-Crain, et al., 2021) จากนั้นควรทำการตรวจร่างกายอย่างละเอียดและส่งตัวอย่างตรวจทางห้องปฏิบัติการฐานข้อมูลขั้นต่ำที่จำเป็นสำหรับสัตว์ที่มีอาการ PU/PD ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count), การตรวจทางชีวเคมีในเลือด (biochemistry profile), และการตรวจปัสสาวะพร้อมกับเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ (sensitivity testing) (Rossi & Ross, 2008; Christ-Crain, et al., 2021) เนื่องจากมีผลการศึกษาสุนัขที่เป็นโรคเบาหวานซึ่งคณะผู้วิจัยตรวจพบโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบ (cystitis) จากการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย (Harb, et al., 1996) จึงมีคำแนะนำให้เก็บตัวอย่างส่งเพาะเชื้อแบคทีเรียเพื่อแยกแยะสาเหตุของโรคเบาหวานชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิว่าไม่ได้เกิดจากกรวยไตอักเสบ (pyelonephritis)

ผลการตรวจทางพยาธิคลินิกโดยทั่วไป ในสัตว์ที่เป็นโรคเบาหวานชนิด AVP-D (CDI) อาจไม่พบความผิดปกติใด ๆ หากไม่มีการจำกัดน้ำ และสัตว์ไม่มีความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วย แต่หากมีการจำกัดน้ำไม่ให้น้ำ อาจมีการเปลี่ยนแปลงที่บ่งบอกถึงภาวะขาดน้ำเกิดขึ้นได้ เช่น ภาวะเม็ดเลือดแดงสูง การเพิ่มขึ้นของค่าฮีมาโตคริต โปรตีนในเลือดสูง โซเดียมหรือคลอไรด์ในเลือดสูง และภาวะที่มีสารประกอบไนโตรเจนในเลือดสูง (azotemia) จากสาเหตุเหนือไต สำหรับค่าออสโมลาลิตีของซีรัม อาจพบเป็นปกติหรือเพิ่มสูงขึ้นก็ได้ โดยทั่วไป สำหรับสุนัขที่เป็นโรคเบาหวานชนิด AVP-D (CDI) แบบสมบูรณ์และโรคเบาหวานชนิด AVP-R (NDI) แบบปฐมภูมิ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมักจะอยู่ในช่วงค่าปกติ ยกเว้นค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ (urine specific gravity, USG) ซึ่งมักจะมีค่าที่ต่ำกว่าปกติ (hyposthenuria) โดยมีค่าน้อยกว่า <1.008 (Rijnberk, 2005) ส่วนสัตว์ที่เป็นโรคเบาหวานชนิด AVP-D (CDI) แบบบางส่วน มักพบค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะอยู่ในระดับใกล้เคียงกันกับของพลาสมาที่ปราศจากโปรตีน (isosthenuria) และมีรายงานระบุ พบสุนัขบางรายมีค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะอยู่ในระดับ 1.008-1.02 (Feldman & Nelson, 2004; Shiel, 2017) หากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นอยู่ในเกณฑ์ปกติ ควรพิจารณาตรวจสอบเพิ่มเติมเพื่อแยกแยะสาเหตุของ PU/PD เช่น การถ่ายภาพรังสีในช่องท้อง การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง การทดสอบภาวะต่อมหมวกไตชั้นนอกทำงานมากผิดปกติ เป็นต้น นอกจากนี้ ในสัตว์ป่วยบางราย อาจพิจารณาตรวจสอบเพิ่มเติม เช่น การตรวจสมอด้วย

เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography, CT) หรือการตรวจด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) เพื่อดูว่ามีโรคเนื้องอกในศีรษะหรือไม่ เช่น สัตว์อายุมากที่มีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วย (Rossi & Ross, 2008) อย่างไรก็ตาม โดยส่วนใหญ่ ข้อมูลที่ได้จากประวัติสุขภาพ การตรวจทางคลินิก การประเมินในห้องปฏิบัติการ หรือแม้แต่การทำ MRI ต่อมาได้สมอง ก็ยังไม่สามารถช่วยให้ทำการวินิจฉัยที่ชัดเจนได้ จึงจำเป็นต้องมีการทดสอบเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการเป็นโรคเบาจืด (Christ-Crain, 2020)

การทดสอบเพื่อยืนยัน (confirmatory testing)

ในการวินิจฉัยโรคเบาจืด ไม่มีการทดสอบใดการทดสอบหนึ่งที่มีความไวสูงที่สุดและมีความจำเพาะเจาะจงมากที่สุด เนื่องจากการหลั่ง AVP และกลไกการออกฤทธิ์ของ AVP มีปัจจัยต่าง ๆ เข้ามาเกี่ยวข้องหลากหลายปัจจัย จึงจำเป็นต้องทำการวินิจฉัยแยกเพื่อตัดสาเหตุอื่น ๆ ของ PU/PD ออกไป ก่อนที่จะทำการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาจืด วิธีการทดสอบเพื่อยืนยันโรคเบาจืดมีหลายวิธี เช่น วิธี water deprivation test, วิธี AVP response test, วิธีการกระตุ้นด้วยน้ำเกลือไฮเพอร์โทนิก (hypertonic saline stimulation), วิธีวัดระดับโคเปปตินและวิธีวัดระดับ AVP เป็นต้น (Angelousi, et al., 2023) สำหรับในทางสัตวแพทย์ การทดสอบเพื่อยืนยันโรคเบาจืดที่จัดเป็นวิธีการหลักตามทีระบุใน Text-book of Veterinary Internal Medicine (Shiel, 2017) มีสองวิธี คือวิธี modified water deprivation test (MWDT) ซึ่งทำโดยให้สัตว์อดน้ำและดูความสามารถในการดื่มน้ำกลับจากปัสสาวะ และวิธี AVP response test หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า trial desmopressin ซึ่งทำโดยให้ exogenous AVP (desmopressin, DDAVP) เพื่อดูว่าร่างกายสามารถตอบสนองต่อ AVP ได้ตามปกติหรือไม่ (Shiel, 2017)

วิธี MWDT เป็นวิธีที่ดัดแปลงจาก water deprivation test ซึ่งนำเสนอโดย Miller et al. (Miller, et al., 1970) และมีการนำมาใช้เป็นวิธีมาตรฐานที่ได้รับการแนะนำมากที่สุดเพื่อการวินิจฉัยโรคเบาจืดตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา วิธีนี้จัดเป็น indirect test เนื่องจากไม่ได้วัด AVP โดยตรง แต่เป็นการประเมิน AVP โดยทางอ้อม จากการดูความสามารถของร่างกายในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้น อย่างไรก็ตาม การทดสอบค่อนข้างจะใช้เวลานานและอาจทำให้เกิดความเสี่ยงต่ออันตรายบางประการได้ แม้ว่าจะดำเนินการอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ไม่ควรทำในสัตว์มีภาวะขาดน้ำ ภาวะโซเดียมในเลือดสูง หรือเป็นโรคไต การทดสอบวิธี MWDT เริ่มต้นจากระยะที่ 1 ซึ่งจะทำการจำกัดปริมาณน้ำที่

ให้สัตว์ดื่มเป็นเวลานาน 3-5 วัน เพื่อกระตุ้นการหลั่ง AVP; ต่อมาในระยะที่ 2 เป็นระยะที่งดให้น้ำอย่างสมบูรณ์ ซึ่งน้ำหนักสัตว์อย่างน้อยทุก ๆ 60 นาที ตรวจวัดระดับค่าอิเล็กโทรไลต์ในซีรัม ค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือด ค่าฮีมาโตคริต ค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ ค่าออสโมลาลิตี และให้สัตว์ขับปัสสาวะเพื่อให้กระเพาะปัสสาวะว่าง ทุก 30-60 นาที งดให้น้ำต่อไปจนกว่าน้ำหนักตัวของสัตว์จะลดลงไป 3-5% หรือจนกว่าค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ (urine specific gravity) จะสูงกว่า 1.025 ในสัตว์ส่วนใหญ่ที่เป็นโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) ประเภทสมบูรณ์และโรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) ประเภทปฐมภูมิ จุดสิ้นสุดการทดสอบนี้สามารถเกิดขึ้นได้ภายใน 3-10 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม ในสัตว์ที่เป็นโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) ประเภทบางส่วน การทดสอบนี้อาจกินเวลายาวนานกว่ามาก; การทดสอบ MWDT ระยะที่ 3 เริ่มต้นขึ้น หลังจากให้สัตว์สูญเสียน้ำหนักตัวไป 3-5% และให้ยาเดสโมเพรสซิน (2-10 ไมโครกรัม ทางหลอดเลือดดำ) ในระหว่างขั้นตอนนี้ให้ทำการตรวจสอบค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะทุก 30 นาที เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นให้ตรวจทุกชั่วโมง เป็นเวลา 8 ชั่วโมง และหากจำเป็นสามารถตรวจเพิ่มที่ 12 และ 24 ชั่วโมง ค่าความเข้มข้นของปัสสาวะสูงสุดมักจะพบได้หลังจาก 4-8 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม สามารถหยุดการทดสอบได้เร็วกว่านี้ หากความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะเพิ่มขึ้นสูงกว่า 1.015 ในการแปลผลการทดสอบ สำหรับโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) ประเภทบางส่วน พบว่าค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะอาจสูงขึ้นจนอยู่ในช่วงค่า isosthenuric range (หรือสูงกว่าเล็กน้อย) ในระหว่างที่จำกัดน้ำและจะสูงขึ้นไปอีกหลังจากได้รับเดสโมเพรสซิน สำหรับโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) ประเภทสมบูรณ์ ค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะอยู่ในช่วงค่า hyposthenuric range ในระหว่างที่จำกัดน้ำ แต่จะสูงขึ้นหลังจากได้รับเดสโมเพรสซิน ส่วนโรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) พบว่าค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะไม่สูงขึ้น ในระหว่างที่จำกัดน้ำ และหลังจากได้รับเดสโมเพรสซิน (Shiel, 2017)

หลังจากทดสอบด้วยวิธี MWDT แล้ว ควรทดสอบด้วยวิธี AVP response test ต่อไป โดยเริ่มต้นให้ตรวจค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะก่อน จากนั้นให้เดสโมเพรสซิน โดยหยดที่ถุงเยื่อตาขาว (conjunctival sac) 2-4 หยด หลังจากนั้น 2 ชั่วโมง ให้ทำให้กระเพาะปัสสาวะว่าง และวัดค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะตามช่วงเวลาที่กำหนด (4, 8, 12, 18 และ 24 ชั่วโมง) หลังจากให้เดสโมเพรสซิน การให้เดสโมเพรสซินเป็นการทดสอบว่าสัตว์ตอบสนองต่อ AVP ได้หรือไม่ ถ้าตอบสนอง ค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะจะเพิ่มขึ้น (AVP sensitive) ทำให้วินิจฉัยได้ว่าเป็นโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) ซึ่งค่าความถ่วงจำเพาะ

สูงสุดที่สูงกว่า 1.026 แสดงว่าสัตว์ที่มีภาวะพร่อง AVP แบบสมบูรณ์และจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญสูงกว่าค่าที่เกิดจากการทดสอบ MWDT ในสัตว์ที่มีภาวะพร่อง AVP แบบ บางส่วน สำหรับสัตว์ที่เป็นโรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) ค่าความถ่วงจำเพาะจะมีการเปลี่ยนแปลงไปเพียงเล็กน้อย (ไตไม่ตอบสนองต่อ AVP) (Shiel, 2017) ในการทดสอบ AVP response test หากสามารถวัดค่าออสโมลาลิตีได้ สามารถใช้อัตราส่วนของค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะต่อค่าออสโมลาลิตีของพลาสมาในการวิเคราะห์สุขภาพสัตว์ได้ โดยอัตราส่วนของค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะต่อค่าออสโมลาลิตีของพลาสมา หลังจากการทดสอบ MWDT สำหรับสัตว์ที่มีสุขภาพดีควรมีค่าสูงกว่า 3 ส่วนสัตว์ที่มีภาวะพร่อง AVP ปานกลาง ค่าควรอยู่ที่ระดับ 1.8-3.0 และสัตว์ที่มีภาวะพร่อง AVP อย่างรุนแรง อัตราส่วนจะอยู่ที่ระดับต่ำกว่า 1.8 สำหรับอัตราส่วนของค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะ หลังจากให้ AVP เมื่อเทียบกับผลการทดสอบ MWDT ในสัตว์ที่มีภาวะพร่อง AVP แบบสมบูรณ์คือสูงกว่า 2 ในสัตว์ที่ได้รับยาต้าน AVP คือ 1.1-2.0 และในสัตว์ที่ไม่ตอบสนองต่อ AVP คือต่ำกว่า 1.1 (Christ-Crain, et al., 2021)

การรักษาโรคเบาจิต

คำแนะนำสำหรับการดูแลสัตว์ป่วยเป็นโรคเบาจิตโดยทั่วไป ไม่ว่าจะเป็นโรคเบาจิตชนิดใด สิ่งที่สำคัญและจำเป็นอย่างยิ่งคือ เจ้าของสัตว์ควรเตรียมน้ำให้เพียงพอกับความต้องการของสัตว์ และจัดวางภาชนะใส่น้ำในที่ที่สัตว์ป่วยสามารถการเข้าถึงแหล่งน้ำได้อย่างอิสระและตลอดเวลา สัตว์ที่เป็นโรคเบาจิตสามารถกินอาหารได้ตามปกติ และไม่จำเป็นต้องจำกัดกิจกรรมในชีวิตประจำวัน นอกจากนี้ สัตวแพทย์ควรสื่อสารกับเจ้าของสัตว์ให้ชัดเจนเกี่ยวกับการปรับขนาดยาตามการตอบสนองของสัตว์ป่วยแต่ละราย และให้เวลาสำหรับการทบทวนเกี่ยวกับขนาดยาและวิธีการให้ยาเพื่อให้เจ้าของสัตว์สามารถให้ยาได้ถูกต้องตามคำแนะนำของสัตวแพทย์ (Shiel, 2017; Woelfel, et al., 2023) การรักษาโดยใช้เดสโมเพรสซินซึ่งเป็นอะนาล็อก (analogues) ของ AVP จัดเป็นแนวทางการรักษาหลักในการรักษาโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) สำหรับโรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) ประเภทปฐมภูมิ แนะนำให้ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ส่วนในกรณีของโรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิ ในเบื้องต้นสัตวแพทย์ควรวินิจฉัยและทำการแก้ไขสาเหตุซึ่งทำให้เกิดโรคเบาจิต ให้สารน้ำที่เหมาะสมและลดระดับโซเดียม โดยให้บริโภคาอาหารที่มีตัวละลายต่ำ (low-solute diet) เพื่อลดปริมาณปัสสาวะ (Lunn & James, 2013)

การรักษาสัตว์ป่วยที่เป็นโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI)

ทางเลือกสำหรับการรักษาสัตว์ป่วยด้วยโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) มีสองทางเลือกคือ (1) ติดตามอาการ โดยยังไม่ต้องให้ยา (2) ให้การรักษาด้วยยา เนื่องจากสัตว์ป่วยโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) มีอาการแสดงหลายระดับ จึงอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในทุกกรณี หากสัตว์สามารถเข้าถึงน้ำได้อย่างอิสระและต่อเนื่อง และมีอาการ PU/PD ไม่รุนแรง ไม่ทำให้สัตว์มีความทุกข์ทรมานหรือไม่ทำให้เจ้าของประสบปัญหา สุขภาพที่เป็นโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) ประเภทบางส่วนและอาการ PU/PD ไม่รุนแรง ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาตามใดที่สัตว์ป่วยสามารถเข้าถึงน้ำได้ตลอดเวลา สำหรับสุนัขที่เป็นโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) ประเภทสมบูรณ์ และมีอาการ PU/PD ค่อนข้างมาก ส่วนใหญ่เจ้าของสัตว์มักจะเลือกที่จะให้การรักษา อย่างไรก็ตาม หากสุนัขสามารถปัสสาวะได้เองอย่างอิสระ ป่อยครั้งตามความต้องการ และมีน้ำให้ดื่มได้ตลอดเวลาอย่างต่อเนื่อง ก็อาจยังไม่จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยากก็ได้ หากยังไม่มีผลผิดปกติอื่น ๆ ที่รุนแรง ในการดูแลสัตว์ป่วยโรคเบาจิต สิ่งที่สำคัญและจำเป็นอย่างยิ่ง คือการเตรียมแหล่งน้ำดื่มให้เพียงพอแก่ความต้องการ โดยให้สัตว์สามารถดื่มน้ำได้อย่างอิสระตลอดเวลา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง โรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะโซเดียมสูงผิดปกติได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากอาการปัสสาวะได้บ่อยและมากที่หากขาดน้ำในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งจะส่งผลกระทบต่อสมดุลน้ำและโซเดียมในร่างกายได้อย่างรวดเร็ว (Shiel, 2017; Lunn & James, 2013) การรักษาด้วยยาเพื่อบรรเทาอาการเป็นทางเลือกที่จำเป็น หากอาการ PU/PD ส่งผลกระทบต่อสุขภาพของสัตว์ป่วย ซึ่งโดยส่วนใหญ่เมื่อโรคดำเนินไปและมีพัฒนาการที่ทำให้อาการรุนแรงขึ้น สัตว์ป่วยมักจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา ในอดีต การรักษาโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) ที่เก่าแก่ที่สุดซึ่งมีการบันทึกไว้คือ การรักษาด้วยสารสกัดจากต่อมใต้สมองด้านหลังที่มีวาโลเปรสซินและออกซิโตซิน (oxytocin) ในปัจจุบัน การรักษาโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) นิยมใช้ยาเดสโมเพรสซิน ซึ่งเป็นอะนาล็อกของ AVP ชนิดสังเคราะห์ที่มีประโยชน์เหนือกว่าวาโลเปรสซินหลายประการ (Lunn & James, 2013; Shiel, 2017)

เดสโมเพรสซิน (desmopressin, DDAVP)

เดสโมเพรสซินเป็นอะนาล็อกของ AVP ชนิดสังเคราะห์ จัดเป็นยาขนานแรกๆ ที่แนะนำให้ใช้ในทางสัตวแพทย์สำหรับรักษาโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) ทั้งแบบสมบูรณ์และแบบบางส่วน (Lathan, 2021; Shiel, 2017) เดสโมเพรสซินมีชื่อทางเคมีว่า 1-deamino, 9-D-arginine vasopressin และมีชื่อย่อว่า DDAVP

เดสโมเพรสซินเป็นสารสังเคราะห์ที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ AVP แต่ตัดกลุ่มอะมิโนซิสทีน (cysteine) ออกไป จึงค่อนข้างทนทาน ต่อเอนไซม์วาโซเพรสซินเนส (vasopressinase) ทำให้มีค่าครึ่งชีวิต ยาวนานขึ้น นอกจากนี้เดสโมเพรสซินมีโครงสร้างที่ประกอบด้วย ดี-อาร์จินีน (d-arginine) แทนที่ แอล-อาร์จินีน (l-arginine) จึงไม่มีฤทธิ์เพิ่มความดันโลหิต (Angelousi, et al., 2023) ในทาง สัตวแพทย์ ปัจจุบันยังไม่มียาผลิตจากเดสโมเพรสซินที่ได้รับการ ขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาสำหรับใช้ในสัตว์โดยเฉพาะ มีแต่ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์ ซึ่งผลิตภัณฑ์ยาที่ จำหน่ายในช่วงแรก เป็นรูปแบบสารละลายและสเปรย์สำหรับให้ ทางจมูก (intranasal solution) และรูปแบบสำหรับให้ทางารฉีด เข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ต่อมามีการจำหน่าย ในรูปแบบยาเม็ด (tablet) สำหรับให้ทางปาก และรูปแบบแห้ง-แช่ แข็ง (lyophilizate) ซึ่งละลายง่าย (melt formulation) ทำให้ได้ รับความนิยมมากขึ้น เนื่องจากความสะดวกในการบริหารยา และ มีเสถียรภาพที่ดีในอุณหภูมิห้อง (Nofal & Lteif, 2015; Welch, 2015)

ในสัตว์เลี้ยงส่วนใหญ่ การใช้เดสโมเพรสซินประสบความสำเร็จ อย่างดีในการควบคุมอาการทางคลินิกของโรคเบาเจ็ด อย่างไร ก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ระดับสูงจาก งานวิจัยในรูปแบบ randomized clinical controlled trials ที่ระบุ เกี่ยวกับขนาดและข้อปฏิบัติในการให้ยาสำหรับสัตว์อย่างชัดเจน ดังนั้น การใช้เดสโมเพรสซินในทางสัตวแพทย์จึงเป็นการใช้ตาม ประสบการณ์ที่กล่าวต่อกันมา และทำการปรับขนาดยาตามการ ตอบสนองของสัตว์ป่วยแต่ละราย ซึ่งสำหรับสุนัข คำแนะนำเกี่ยว กับขนาดและวิธีการให้ยาเดสโมเพรสซินในการรักษาโรคเบาเจ็ด ชนิด AVP-D (CDI) เพื่อควบคุมอาการปัสสาวะบ่อยและดื่มน้ำ มาก มีดังต่อไปนี้ (Lathan, 2021; Shiel, 2017)

- เดสโมเพรสซินในรูปแบบหยอดจมูก 0.1 มิลลิกรัม (มก.) ต่อ มล. หยดจมูกหรือเยื่อตาขาว 1-4 หยดต่อครั้ง (1.5-5 ไมโครกรัมต่อหยด) ทุก 8-24 ชั่วโมง
- เดสโมเพรสซินในรูปแบบฉีด ขนาด 2-5 ไมโครกรัมต่อ ครั้ง ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 12-24 ชั่วโมง
- เดสโมเพรสซินในรูปแบบยาเม็ด ขนาด 100-200 ไมโครกรัม ต่อครั้ง ทางารกิน ทุก 12-24 ชั่วโมง

แม้ว่าผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์จะแสดงให้เห็น ว่าหลังจากการให้ยาทางปาก ระดับความเข้มข้นของยาใน พลาสมาเพิ่มสูงขึ้นตามขนาดยาที่ให้ (dose-dependent) แต่การ ตอบสนองทางการรักษาค่อนข้างมีความแปรปรวน หลังจากเริ่ม ให้การรักษา ควรสังเกตการตอบสนองต่อยาและค่อย ๆ ปรับ

ขนาดยา โดยเพิ่มขนาดยาจนกว่าสัตว์จะมีการตอบสนองที่ดีที่สุด ในขนาดที่ต่ำที่สุด โดยทั่วไปสัตว์ป่วยมักจะตอบสนองต่อยาอย่าง รวดเร็ว เห็นผลสูงสุดภายใน 2-6 ชั่วโมง และฤทธิ์ยามักจะคงอยู่ เป็นเวลานานราว 10-12 ชั่วโมง ไม่ควรจำกัดการดื่มน้ำ หากหยุด การรักษา อาการปัสสาวะมากและบ่อยครั้งจะกลับมาอีกอย่าง รวดเร็ว สัตว์ป่วยส่วนใหญ่จึงต้องได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง ต่อไปตลอดชีวิตโดยได้รับยารวันละ 1-2 ครั้ง เจ้าของสัตว์บางราย อาจเลือกที่จะให้ยาเฉพาะในเวลากลางคืนเพื่อลดการปัสสาวะ ในเวลากลางคืน (nocturia) (Shiel, 2017; Lathan, 2021)

ในรายที่อาการไม่รุนแรง สุขภาพโดยรวมเป็นปกติ สามารถดื่มน้ำได้เอง โดยทั่วไปมักจะไม่มีปัญหาที่เกิดจากภาวะ แทรกซ้อน แต่ในกรณีของสัตว์ป่วยที่มีภาวะปอดบวมหรือภาวะ แทรกซ้อนทางระบบทางเดินหายใจอื่น ๆ การให้ยาทางารกิน อาจจะเหมาะสมกว่าการให้ยาทางจมูก เนื่องจากภาวะคัดแน่น จมูก (nasal congestion) อาจส่งผลทำให้การดูดซึมยาที่จำกัด (Christ-Crain, et al., 2020) หากสัตว์ป่วยมีไข้เรื้อรังและหายใจ เร็ว มีความเสี่ยงที่สัตว์จะเกิดการสูญเสียน้ำเพิ่มขึ้นได้อย่างมาก โดยปกติ การดื่มน้ำที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยระดับความต่างใน ทางออสโมติก ควรช่วยให้ร่างกายได้รับของเหลวในปริมาณที่ เพียงพอที่จะชดเชยการสูญเสียโดยที่ไม่รู้สึกตัวดังกล่าว แต่ใน กรณีที่สัตว์ป่วยมีอาการรุนแรงและอ่อนแอ เนื่องจากภาวะใช้ ภาวะขาดออกซิเจน หรือภาวะติดเชื้อ สัตวแพทย์ควรให้สารน้ำ ทางหลอดเลือดดำ (Christ-Crain, et al., 2021) ในทางการแพทย์ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการป่วยรุนแรง มีคำแนะนำให้ยาเดสโมเพรส ซินทางารฉีด (parenterally) โดยนิยมให้ทางารฉีดเข้าหลอดเลือด ดำ (intravenous route) เพื่อลดความกังวลเกี่ยวกับปัญหา การดูดซึมของยา และวิธีบริหารยานี้มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (duration of action) โดยรวมไม่แตกต่างจากวิธีบริหารยาทางาร ฉีดวิธีอื่น ๆ หลังให้ยาเข้าสู่ร่างกาย ยาส่งผลทำให้ปริมาณ ปัสสาวะที่ขับออกลดลงได้อย่างรวดเร็ว และฤทธิ์ด้านการขับ ปัสสาวะโดยทั่วไปกินเวลา 6-12 ชั่วโมง (ข้อมูลการศึกษาใน มนุษย์) เพื่อตรวจสอบว่ายาที่ให้ไปมีประสิทธิภาพหรือไม่ สัตวแพทย์ควรตรวจค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะและปริมาณ ปัสสาวะ ก่อนเริ่มการรักษา, 1-2 วัน หลังจากเริ่มการรักษา และ ระหว่างการรักษา จนกว่าสัตว์จะตอบสนองและสามารถคุม อาการโดยให้ยาในขนาดที่คงที่ได้ (Shiel, 2017)

ในมนุษย์ มีรายงานพบความเสี่ยงของการเกิดภาวะ แทรกซ้อนจากการใช้เดสโมเพรสซินคือ ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) และพิษจากน้ำมากเกินไป (water intoxication) (Rivkees, et al., 2007; Mishra & Chandrashekhar, 2011; Angelousi, et al., 2023) ในสุนัข การรักษาโรคเบาเจ็ดด้วยเดส

โมเปรสซินโดยทั่วไปมีความปลอดภัย สัตว์ทนต่อฤทธิ์ยาได้ดีและมีประสิทธิภาพดี จากการรักษาสุนัขที่เป็นโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) ด้วยโปรโตคอลการให้ยาที่แนะนำในปัจจุบัน ยังไม่เคยมีรายงานเกี่ยวกับปัญหาจากภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ หรือการเพิ่มขึ้นของน้ำในปริมาตรที่มากเกินไปในร่างกาย (excessive volume expansion) แม้ว่าเดสโมเปรสซินจะมีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ V2 (V2 receptors) ได้อย่างดีก็ตาม สำหรับตัวรับ V1a เดสโมเปรสซินมีฤทธิ์กระตุ้นเพียงเล็กน้อย และยังไม่เคยมีรายงานว่าทำให้เกิดความดันโลหิตสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาโรคเบาจิตในสุนัขที่ป่วยด้วยโรคเนื้องอกของต่อมใต้สมองจำนวน 26 ตัว รายงานพบภาวะโซเดียมในเลือดสูงกว่าปกติอย่างต่อเนื่อง ในสุนัขบางรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเดสโมเปรสซินในระยะยาว (Woelfel, et al., 2023) ดังนั้น เพื่อให้แน่ใจว่าสัตว์ป่วยจะไม่มีปัญหาเกี่ยวกับสมดุลอิเล็กโทรไลต์ ควรตรวจสอบค่าอิเล็กโทรไลต์ในร่างกายสัตว์ป่วย ก่อนและหลังการรักษาเป็นระยะ ๆ (Shiel, 2017) สำหรับยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคเบาจิตในสุนัข นอกจากเดสโมเปรสซินแล้ว มีการศึกษาประสิทธิภาพของยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ในการรักษาสุนัขที่เป็นโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) พบว่าสัตว์ป่วยตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ได้ค่อนข้างดีเช่นกัน จึงอาจใช้เป็นยาทางเลือกหนึ่งในการรักษาได้ ยาที่แนะนำคือ คลอโรไทอะไซด์ (chlorothiazide) ขนาด 20-40 มก.ต่อกก. ทางารกิน ทุก 12 ชั่วโมง (Gillenwater, 1965; Magaldi, 2000; Lunn & James, 2013) สำหรับรายละเอียดอื่นๆ ของยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์มีการอธิบายต่อไปในส่วนของโรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิซึ่งมีการนำยากลุ่มนี้มาใช้ค่อนข้างบ่อยกว่า เนื่องจากสัตว์ที่ป่วยด้วยโรคเบาจิตชนิดนี้มักจะตอบสนองต่อเดสโมเปรสซินไม่ได้ (AVP resistance) ทำให้ใช้เดสโมเปรสซินไปแล้วไม่ได้ผล ยาที่จัดเป็นการรักษาทางเลือกชนิดอื่น ๆ ได้แก่ คลอโปรปาไมด์ (chlorpropamide) เป็นยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย (sulfonylurea) ที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง AVP และทำให้หลอดไตฝอยมีความไวต่อ AVP มากขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากกลไกการออกฤทธิ์เพิ่ม cAMP ภายในเซลล์ของหลอดไตฝอย ขนาดที่แนะนำสำหรับสุนัขที่เป็นโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) แบบบางส่วนคือ 10-40 มก./กก. ทางารกิน ทุก 24 ชั่วโมง (Rossi & Ross, 2008) ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ คลื่นไส้ และผิวหนังอักเสบ

การรักษาสัตว์ป่วยที่เป็นโรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI)

เช่นเดียวกันกับโรคเบาจิตชนิด AVP-D (CDI) การดูแลสัตว์ป่วยเป็นโรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) ที่สำคัญอย่างยิ่งคือ

การเตรียมแหล่งน้ำสำหรับบริโภค เพื่อให้สัตว์ป่วยสามารถเข้าถึงและดื่มน้ำได้อย่างเพียงพอตามความต้องการ อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกับในแง่ของการรักษาแล้ว โรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) จัดว่ารักษายากกว่า เนื่องจากสัตว์ป่วยมีความต้านทานต่อยาประเภท AVP หรือเรียกง่าย ๆ ว่าดี้อย่า คำแนะนำในการรักษาโรคเบาจิตชนิดนี้คือ อันดับแรกให้พยายามหาทางแก้ไขความผิดปกติที่เป็นสาเหตุพื้นฐานก่อน นอกจากนี้ ควรให้สัตว์ป่วยกินอาหารประเภทโซเดียมต่ำ เพื่อให้ปริมาตรน้ำเลือดลดลงบ้าง ซึ่งจะส่งผลช่วยกระตุ้นการดูดกลับของน้ำที่บริเวณพร็อกซีมัล คอนโวลูเทด ทิวบูล (proximal convoluted tubules, PCT) และช่วยลดการส่งตัวละลายไปยังหน่วยไตส่วนปลาย

โรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) แบบปฐมภูมิ

ในทางสัตวแพทย์ โรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) แบบปฐมภูมินั้นจัดเป็นโรคที่หายาก พบเกิดขึ้นได้น้อยมาก ทั้งในสุนัขและแมว คำแนะนำในการรักษาอาศัยข้อมูลจากการรักษาในมนุษย์เป็นหลัก มีการศึกษาประสิทธิภาพของเดสโมเปรสซินพบว่าสุนัขบางรายมีการตอบสนองต่อยาได้บ้างแต่ต้องใช้ในขนาดสูง และส่งผลทำให้ปริมาณปัสสาวะลดลงได้เพียงเล็กน้อย แต่การรักษาไม่ค่อยประสบความสำเร็จมากนัก การพยากรณ์โรคสำหรับสัตว์ป่วยที่เป็นโรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) แบบปฐมภูมิจึงไม่สามารถระบุได้ชัดเจน (Shiel, 2017; Breitschwerdt & Hribernik, 1981) นอกจากการรักษาด้วยเดสโมเปรสซินแล้ว มีรายงานการรักษาโรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) แต่กำเนิด ในสุนัขพันธุ์ชิบะอินุ (Shiba inu) เพศผู้ อายุสองปี ด้วยยาไฮโดรคลอไรด์ไทอะไซด์ในขนาดต่ำ (2 มก./กก. วันละสองครั้ง) พร้อมกับให้กินอาหารโซเดียมต่ำ พบว่าสัตว์ตอบสนองต่อยาก่อนข้างดี โดยปริมาณน้ำที่ดื่มต่อวันลดลงอย่างมีนัยสำคัญจาก 6,500-7,500 มล./วัน (800-980 มล./กก./วัน) เหลือเพียง 1,400-1,900 มล./วัน (170-230 มล./กก./วัน) และอาการทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับโรคดีขึ้นในช่วงสองปีที่มีการติดตามผลการรักษา (Takemura, 1998)

โรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิ

สำหรับการรักษาโรคเบาจิตชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิ เน้นที่การรักษาสาเหตุพื้นฐานที่ทำให้เกิดความผิดปกติในการตอบสนองต่อ AVP และทำให้เกิดโรคเบาจิตขึ้น เช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงผิดปกติ (hypercalcaemia) สำหรับยาที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกในการรักษาโรคเบาจิตชนิดนี้ทั้งในสุนัขและในมนุษย์ คือยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ยานชนิดอื่น ๆ ที่มีการนำมาใช้ร่วมด้วยคือ ยาขับปัสสาวะกลุ่มโพแทสเซียม สparing ไคโดเรติกส์ (potassium-sparing diuretics) เช่น อะมิโลไรด์ (amiloride) (Cohen & Post, 2002; Christ-Crain, et al., 2021)

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ (thiazides)

แนวคิดของการใช้ยาขับปัสสาวะสำหรับรักษาโรคเบาหวานจะเป็นวิธีการรักษาที่ย้อนแย้งกันกับอาการของโรค (ลดการขับปัสสาวะ โดยใช้ยาขับปัสสาวะ) จึงทำให้เกิดความประหลาดใจอย่างยิ่งในระยะแรกที่มีการค้นพบ (Magaldi, 2000) ในปีค.ศ. 1990 Tran et al. (Tran, et al., 1990) ได้ศึกษาโดยใช้เมโทลาโซน (metolazone) ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะชนิดหนึ่งในกลุ่มไธอะไซด์ และพบว่าเมโทลาโซนมีฤทธิ์ปิดกั้นการดูดกลับของไอออนโซเดียมคลอไรด์โคทรานสปอร์เตอร์ (NaCl cotransporters) ที่ตำแหน่งสำหรับจับตัวกับคลอไรด์ไอออน (chloride binding sites) ส่งผลขัดขวางการเดินทางของโซเดียมและคลอไรด์ผ่านช่องทางขนส่งนี้ ต่อมา มีการศึกษาผลของยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิด AVP-R (NDI) และพบว่ามีประสิทธิภาพดี สำหรับในทางสัตวแพทย์ การยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์มีประโยชน์มากในการรักษาสัตว์ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดนี้ มีการศึกษาผลในระยะยาวของไฮโดรคลอไรด์ไธอะไซด์ (hydrochlorothiazide) ในสุนัขที่เป็นโรคเบาหวานชนิด AVP-R (NDI) ที่เป็นแต่กำเนิด โดยให้อาหารโซเดียมต่ำร่วมด้วย ผลการทดลองพบว่าหลังจากให้ไฮโดรคลอไรด์ไธอะไซด์ในขนาดต่ำ (2 มก./กก. วันละสองครั้ง) ปริมาณปัสสาวะของสุนัขลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Takemura, 1998)

การรักษาโรคเบาหวานชนิด AVP-D (CDI) และชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิในสุนัข มีคำแนะนำให้ใช้คลอไรด์ไธอะไซด์ (chlorothiazide) ที่ขนาด 20–40 มก./กก. ทางปาก วันละสองครั้ง พบว่าได้ผลดีและปลอดภัย (Lunn & James, 2013) กลไกการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ คือ ยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและคลอไรด์ผ่านโซเดียมคลอไรด์โคทรานสปอร์เตอร์ ที่บริเวณ DCT ทำให้โซเดียมถูกขับออกไปมากขึ้นและระดับความเข้มข้นของโซเดียมในร่างกายโดยรวมลดลง ส่งผลทำให้ปริมาณของเหลวภายนอกเซลล์ (extracellular fluid volume) ลดลง ทำให้มีการดูดกลับของโซเดียมและน้ำใน PCT เพิ่มขึ้น ลดปริมาณโซเดียมและน้ำที่เคลื่อนไปยังส่วนปลายของหน่วยไต ระดับความเข้มข้นของโซเดียมในดิสทัล คอนวูลูเทต ทิวบูลและคอลเลคติงดักท์ที่ลดลง ส่งผลทำให้ปัสสาวะที่ขับออกจากร่างกายลดลงในที่สุด โดยทั่วไปส่งผลทำให้ปริมาณปัสสาวะลดลงได้ราว 30-50% (Abraham, et al., 2014; Raisin-gani, et al., 2017) ผลอื่น ๆ ของยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ ได้แก่ ทำให้อัตราการกรองของไตลดลง เนื่องจากการตอบสนองต่อปฏิกิริยาสะท้อนทิวบูลโกลอเมอรูลาร์ (tubuloglomerular feedback) และเพิ่มการแสดงออกของอะควอพอริน-2 และ

โปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งโซเดียมที่บริเวณหลอดไตฝอยส่วนปลาย (Nofal & Lteif, 2015; Kim, et al., 2004) สัตวแพทย์ควรแนะนำให้สัตว์ป่วยกินอาหารที่มีปริมาณโซเดียมและโปรตีนต่ำ เพื่อลดปริมาณตัวละลายในปัสสาวะ (urinary solute load) (Shiel, 2017; Loffing, 2004; Kim, et al., 2004)

ผลไม่พึงประสงค์สำคัญของยากลุ่มนี้คือ หากใช้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน อาจทำให้ร่างกายสูญเสียโพแทสเซียมและเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) และอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคเบาหวานชนิด AVP-R (NDI) แบบทุติยภูมิขึ้นได้ (Kirchlechner, et al., 1999) การสูญเสียโพแทสเซียมดังกล่าวเกิดขึ้นเนื่องจาก (1) มีการขับเคลื่อนโซเดียมไปยังส่วนปลายของหน่วยไตเพิ่มมากขึ้น (2) มีการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรส (carbonic anhydrase) ตามด้วยการลดลงอย่างต่อเนื่องของการขนส่งคลอไรด์ไปยังส่วนปลายของหน่วยไต (3) เกิดการกระตุ้นการทำงานของ apical K-Cl symporters ใน DCT (Kalra, et al., 2016) ในมนุษย์มีการรักษาทางเลือกที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ร่วมกับอะมิโลไรด์ ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะกลุ่มโพแทสเซียมสparing โดยเรติกส์ (potassium sparing diuretics) ที่ลดการสูญเสียโพแทสเซียม เพื่อควบคุมอาการทางคลินิก ในขณะเดียวกันก็ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (Cohen & Post, 2002; Nofal & Lteif, 2015; Crane & Wiegand, 2023) งานวิจัยที่ทำในโมเดลสัตว์ทดลอง ซึ่งใช้ลิเทียมเหนี่ยวนำให้เป็นโรคเบาหวาน (lithium-induced AVP-R) แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยไฮโดรคลอไรด์ไธอะไซด์เป็นระยะเวลานานอย่างต่อเนื่อง ช่วยควบคุมโซเดียม คลอไรด์โคทรานสปอร์เตอร์ (sodium chloride cotransporter, NCC) และอีพิทีเลียล โซเดียม แชนแนล (epithelial sodium channel, ENaC) ซึ่งช่วยเพิ่มการดูดกลับของโซเดียมที่ส่วนปลายของหน่วยไต (Kim, et al., 2004)

ยาชนิดอื่น ๆ สำหรับรักษาโรคเบาหวาน

ในมนุษย์มีการใช้ยาชนิดอื่น ๆ หลายชนิดในการรักษาโรคเบาหวาน ได้แก่ อินดาปาไมด์ (indapamide), อินโดเมทาซิน (indomethacin), อะมิโลไรด์ (amiloride), คลอร์โพรพาไมด์ (chlorpropamide), คาร์บามาเซปีน (carbamazepine), และโคลฟีเบรต (clobefibrate) (Angelousi, et al., 2023; Christ-Crain, et al., 2021) อย่างไรก็ตาม ในทางสัตวแพทย์ยังไม่ค่อยพบข้อมูลการใช้ยาเหล่านี้ในทางคลินิกมากนัก

แนวทางการรักษาในอนาคต

วิธีการใหม่สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิด AVP-R (NDI) มีเป้าหมายที่จะฟื้นฟูกลไกการทำปัสสาวะให้มีความเข้ม

ชั้นให้กลับมาเป็นปกติ โดยมีการทดลองรักษาในสัตว์ทดลอง เช่น หนูแรท (rats) ด้วยวิธีการในรูปแบบยีนบำบัด โดยให้ยีนเข้าไปแก้ไขตัวรับ V2R ที่เกิดการกลายพันธุ์ให้กลับมาทำงานได้เป็นปกติ ซึ่งผลการทดลองประสบความสำเร็จด้วยดี (Bockenhauer & Bichet, 2015; Hureau & Vargas-Poussou, 2023) นอกจากนี้ มีการคิดค้นแนวทางใหม่ในการรักษาโดยใช้หนูไมซ์ (mice) ในการทดสอบโมเลกุลแชปเอรอน (chaperones) เพื่อช่วยนำทางโปรตีนอะควอพอริน-2 ที่เกิดกลายพันธุ์ ให้เดินทางออกจากเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม ไปยังตำแหน่งที่ถูกต้องเหมาะสมบนเซลล์ในบริเวณคอลเลกติงกัต์ทซ์ของหน่วยไต (Yadav, et al., 2019; Szalai, et al., 2022)

สรุป

โรคเบาจืดเป็นความผิดปกติในการรักษาสมดุลของน้ำในร่างกาย ทำให้มีอาการปัสสาวะบ่อยครั้งและในปริมาณมาก กระหายน้ำบ่อยและดื่มน้ำมาก โรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) มีสาเหตุจากภาวะพร่อง AVP ในขณะที่โรคเบาจืดชนิด AVP-R (NDI) เกิดจากภาวะไตไม่ตอบสนองต่อ AVP โรคเบาจืดทั้งสองชนิดอาจเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น การกลายพันธุ์ของ

AVPR2 gene นอกจากนี้โรคเบาจืดยังมีสาเหตุเกี่ยวข้องกับปัจจัยอื่นๆ ได้ เช่น โรคบางชนิดที่ส่งผลต่อการผลิต หรือการทำงานของ AVP การวินิจฉัยโรคเบาจืดทำได้หลายวิธี สำหรับในทางสัตวแพทย์วิธีทดสอบหลักที่แนะนำคือ modified water deprivation test (MWDT) และวิธี AVP response test การวินิจฉัยโรคเบาจืดจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลประกอบที่สำคัญ ได้แก่ ประวัติทางสุขภาพของสัตว์ป่วยโดยละเอียด ผลการตรวจร่างกาย ผลการตรวจตัวอย่างทางห้องปฏิบัติการ และในบางกรณีอาจต้องทำการตรวจพิเศษเพิ่มเติมด้วยวิธีการทางภาพวินิจฉัย (imaging studies) การรักษาโรคเบาจืดขึ้นอยู่กับสาเหตุพื้นฐานของโรค การดูแลสัตว์ป่วยโรคเบาจืดที่สำคัญและจำเป็นอย่างยิ่งสำหรับโรคเบาจืดทุกชนิด คือการเตรียมแหล่งน้ำดื่มเพื่อให้สัตว์สามารถดื่มน้ำได้อย่างอิสระตามความต้องการ นอกจากนี้ ควรให้สัตว์ป่วยกินอาหารประเภทโซเดียมต่ำเพื่อลดปริมาณตัวละลายในปัสสาวะ สำหรับการรักษาโรคเบาจืดชนิด AVP-D (CDI) มีคำแนะนำให้ใช้เดสโมเพรสซินซึ่งเป็นอะนาล็อกของ AVP ชนิดสังเคราะห์ ซึ่งประสบความสำเร็จอย่างดีในการควบคุมอาการทางคลินิกของโรคในสุนัขส่วนใหญ่ นอกจากเดสโมเพรสซินแล้ว

ตารางที่ 1 การจำแนกประเภท สาเหตุ และการรักษาโรคเบาจืดชนิดต่าง ๆ

I. โรคเบาจืดชนิด AVP-Deficiency (AVP-D) หรือชื่อเดิม Central Diabetes Insipidus (CDI)

การจำแนกประเภท	สาเหตุ	การรักษา
แบบที่ 1 AVP-D (CDI): แบบปฐมภูมิ (hereditary)	ความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น การกลายพันธุ์ของ AVP gene ทำให้ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ AVP เกิดภาวะพร่อง AVP	- ยาขนานแรกที่แนะนำให้ใช้: AVP analogs เช่น เดสโมเพรสซิน - ยาทางเลือก: ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ เช่น คลอโรไธอะไซด์
AVP-D (CDI): แบบทุติยภูมิ (acquired)	โรคหรือความผิดปกติที่ส่งผลต่อมใต้สมอง เช่น การผ่าตัดต่อม การบาดเจ็บของสมอง โรคติดเชื้อ โรคออโตอิมมูน โรคหลอดเลือด โรคเนื้องอก ทำให้ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ AVP เกิดภาวะพร่อง AVP	
แบบที่ 2 AVP-D (CDI): แบบสมบูรณ์	โรคหรือความผิดปกติที่ทำให้ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ AVP เกิดภาวะพร่อง AVP แบบสมบูรณ์	
AVP-D (CDI): แบบบางส่วน	โรคหรือความผิดปกติที่ทำให้ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ AVP เกิดภาวะพร่อง AVP แบบบางส่วน	

II. โรคเบาจืดชนิด AVP-Resistance (AVP-R) หรือชื่อเดิม Nephrogenic Diabetes Insipidus (NDI)

การจำแนกประเภท	สาเหตุ	การรักษา
AVP-R (NDI): แบบปฐมภูมิ (hereditary)	ความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น การกลายพันธุ์ของ AVPR2 gene, AQP2 gene ทำให้ไตไม่ตอบสนองต่อ AVP	- ยาขนานแรกที่แนะนำให้ใช้: ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ เช่น คลอโรไธอะไซด์ - ในรายที่มีความเสี่ยงของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ อาจใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ร่วมกับโพแทสเซียม สเปริงก์ ไดยูเรติกส์ (อะมิโลไรด์)
AVP-R (NDI): แบบทุติยภูมิ (acquired)	ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อและระบบเมแทบอลิซึม, โรคไตและโรคติดเชื้อ, ยาบางชนิด, กลุ่มอาการพาราไธโรพลาสติก	

มีการศึกษาผลของยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์พบว่าได้ผลดีเช่นกัน จึงอาจใช้เป็นยาทางเลือกหนึ่งในการรักษาได้ สำหรับโรคเบาหวานชนิด AVP-R (NDI) ทั้งแบบปฐมภูมิและแบบทุติยภูมิ ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในการตอบสนองต่อ AVP จึงทำให้การใช้เดสโมเพรสซินไม่ค่อยได้ผล ปัจจุบันมีคำแนะนำให้ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ เช่น คลอโรไธอะไซด์ เนื่องจากสัตว์ตอบสนองต่อยาค่อนข้างดี อย่างไรก็ตาม หากพบความเสี่ยงของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ อาจพิจารณาให้ยาร่วมกับอะมิโลไรด์ ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะกลุ่มโพแทสเซียม สเปริง ไดยูเรติกส์ ที่ลดการสูญเสียโพแทสเซียมได้ สำหรับข้อมูลเปรียบเทียบความแตกต่างของโรคเบาหวานชนิดต่าง ๆ และแนวทางการรักษาโดยสรุป ได้แสดงไว้ตารางที่ 1 ในส่วนท้ายของบทความนี้ เพื่อความสะดวกของผู้อ่านในการทำความเข้าใจได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Abraham M, Rao S, Price G, Choong C, 2014. Efficacy of hydrochlorothiazide and low renal solute feed in neonatal central diabetes insipidus with transition to oral desmopressin in early infancy. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014(1), 11-23.
- Angelousi A, Alexandraki KI, Mytareli C, Grossman AB, Kaltsas G, 2023. New developments and concepts in the diagnosis and management of diabetes insipidus (AVP-deficiency and resistance). *J Neuroendocrinol* 35(1), e13233.
- Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, Cooper D, Drummond J, Gurnell M, Working Group for Renaming Diabetes Insipidus, 2022. Changing the name of diabetes insipidus: A position statement of the working group for renaming diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 108(1), 1-3.
- Authement JM, Boudrieau RJ, Kaplan PM, 1989. Transient traumatically induced central diabetes insipidus in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 194(5), 683-685.
- Babey M, Kopp P, Robertson G, 2011. Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics. *Nat Rev Endocrinol* 7, 701-714.
- Barrel EA, 2022. Polyuria and Polydipsia in Horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 38(1), 95-108.
- Blois SL, Dickie EL, Kruth SA, Allen DG, 2010. Multiple endocrine diseases in cats: 15 cases (1997-2008) *J Feline Med Surg* 12(8), 637-642.
- Bockenhauer D, Bichet DG. 2023. Diabetes Insipidus, In: Schaefer F, Greenbaum LA (Eds) *Pediatric Kidney Disease*. London.
- Bockenhauer D, Bichet DJ, 2015. Pathophysiology diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 11, 576-588.
- Bockenhauer D, Knoers NV, Bichet DG, 2023. What's in a name? That which we call diabetes does not taste sweet!. *Pediatr Nephrol* 38, 937-939.
- Boone M, Deen PM, 2009. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: what can we learn from mouse models?. *Exp Physiol* 94(2), 186-190.
- Boot C, 2023. The laboratory investigation of diabetes insipidus: A review. *Ann Clin Biochem*, On line first. doi:10.1177/00045632231154391.
- Brashier M, 2006. Polydipsia and polyuria in a weanling colt caused by nephrogenic diabetes insipidus. *Vet Clin North Am* 22(1), 219-227.
- Braun U, Feller B, Gerber A, Ossent P, 2008. Diabetes insipidus in a Swiss Braunvieh heifer with internal hydrocephalus. *Schweiz Arch fur Tierheilkd* 150(8), 409-412.
- Breitschwerdt E, Hribnik T, 1981. Nephrogenic diabetes insipidus in three dogs. *JAVMA* 179(3), 235-238.
- Breitschwerdt E, Verlander J, Hribnik T, 1981. Nephrogenic diabetes insipidus in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 179(3), 235-238.
- Burnie AG, Dunn JK, 1982. A case of central diabetes insipidus in the cat: diagnosis and treatment. *J Small Anim Pract* 23(4), 237-241.
- Campbell FE, Bredhauer B, 2008. Trauma-induced central diabetes insipidus in a cat. *Aust Vet J* 86(3), 102-105.
- Christ-Crain M, 2020. Diabetes insipidus: New concepts for diagnosis. *Neuroendocrinology* 110(9-10), 859-867.
- Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis GJ, Verkman AS, 2019. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers* 5, 54.
- Christ-Crain M, Hoorn E, Sherlock M, Thompson C, Wass J, 2020. Endocrinology in the time of COVID-19: management of diabetes insipidus and hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 183, G9-G15.
- Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J, 2021. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med* 290(1), 73-87.
- Clark Z, 2003. Diabetes mellitus in a 6-month-old Charolais heifer calf. *Can Vet J* 44(11), 921-922.
- Cohen M, Post G, 1999. Nephrogenic diabetes insipidus in a dog with intestinal leiomyosarcoma. *JAVMA* 215(12), 1818-1820.
- Cohen M, Post G, 2002. Water transport in the kidney and nephrogenic diabetes insipidus. *J Vet Intern Med* 16, 510-517.
- Court HH, Watson AD, 1983. Idiopathic neurogenic diabetes insipidus in a cat. *Aust Vet J* 60(8), 245-247.

- Crane P, Wiegand T, 2023. Thiazide diuretics, In: Wexler P (Ed) Encyclopedia of Toxicology (4th Edition). New York.
- Deen PM, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, Wieringa B, Monnens LAH, Van Os CH, Van Oost BA, 1994. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 264(5155), 92-95.
- Durie I, Van Galen G, 2020. Long-term hormone replacement treatment in a horse with central diabetes insipidus. *J Vet Intern Med* 34(2), 1013-1017.
- Feldman E, Nelson R, 2004. Water metabolism and diabetes insipidus, In: Feldman E, Nelsen R (Eds) *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia.
- Fenske W, Allolio B, 2012. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 3426-3437.
- Ferguson DC, Biery DN, 1988. Diabetes insipidus and hyperadrenocorticism associated with high plasma adrenocorticotropin concentration and a hypothalamic/pituitary mass in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 193(7), 835-839.
- Foley C, Braker K, Drellich S, 2009. Hypothalamic-pituitary axis deficiency following traumatic brain injury in a dog. *J Vet Emerg Crit Care* 19(3), 269-274.
- Gao C, Higgins PJ, Zhang W, 2020. AQP2: Mutations associated with congenital nephrogenic diabetes insipidus and regulation by post-translational modifications and protein-protein interactions. *Cells* 9(10), 2172-2186.
- Gillenwater J, 1965. Antidiuretic properties of chlorothiazide in diabetes insipidus dogs. *Metab* 14(4), 539-558.
- Grace M, Balachandran V, Preethy P, Menon S, 2011. Idiopathic central diabetes Insipidus. *Indian J Med Sci* 65, 452-455.
- Greco DS. Diabetes Insipidus in Animals [internet]. MSD Vet Manual; 2022 (Cited 2022 May 1). Available from: <https://www.msdsvetmanual.com/endocrine-system/the-pituitary-gland/diabetes-insipidus-in-animals>
- Harb MF, Nelson RW, Feldman EC, Scott-Moncrieff JC, Griffey SM, 1996. Central diabetes insipidus in dogs: 20 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc* 209(11), 1884-1888.
- Hedin E, Alabbas A, 2022. The use of indomethacin for nocturnal enuresis in children with nephrogenic diabetes insipidus: A case report and review of the literature. *Can J Kidney Health Dis* 9, 1-15.
- Huang L, Ma L, Li L, Luo J, Sun T, 2021. Case report: A case of congenital nephrogenic diabetes insipidus caused by thr273met mutation in arginine vasopressin receptor 2. *Front Pediatr* 9, Article 707452, 1-6.
- Hureauux M, Vargas-Poussou R, 2023. Genetic basis of nephrogenic diabetes insipidus. *Mol Cell Endocrinol* 560, 111825.
- Ishikawa SE, 2015. Hyponatremia associated with heart failure: Pathological role of vasopressin-dependent impaired water excretion. *J Clin Med* 4(5), 933-947.
- Kalra S, Zargar AH, Jain SM, Sethi B, Chowdhury S, Singh AK, Malve H, 2016. Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 20(1), 9-21.
- Kim G, Lee J, Oh Y, Chang H, Joo K, Na K, Han J, 2004. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2 Na-Cl co-transporter and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 15(11), 2836-2843.
- Kirchlechner V, Koller D, Seidl R, Waldhauser F, 1999. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. *Arch Dis Childhood* 80, 548-552.
- Lage A, 1973. Nephrogenic diabetes insipidus in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 163(3), 251-253.
- Lathan PA, 2021. Diabetes Insipidus. In: Smith FW, Tilley Jr LP, Sleeper MM, Brainard BM, (Eds) *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. New York.
- Loffing J, 2004. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: Another piece in the puzzle. *J Am Soc Nephrol* 15(11), 2948-2950.
- Lunn KF, James KM, 2013. Diabetes Insipidus and polyuria/polydipsia in dogs. In: Rand J (Ed) *Clinical endocrinology of companion animals*. London.
- Luzius H, Jans DA, Grünbaum EG, Moritz A, Rascher W, Fahrenholz F, 1992. A low affinity vasopressin V2-receptor in inherited nephrogenic diabetes insipidus. *J Recept Res* 12(3), 351-368.
- Ma L, Wu D, Wang X, Yang Y, 2020. A case of congenital nephrogenic diabetes insipidus caused by thr108met variant of aquaporin 2. *Front Pediatr* 8, Article 15, 1-7.
- Magaldi A, 2000. New insights into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. *Nephrol Dial Transplant* 15(12), 1903-1905.
- Mahia J, Bernal A, 2021. Animal models for diabetes insipidus. In: Swaab DF, Buijs RM, Lucassen PJ, Salehi A, Kreier F (Eds.) *Handbook of Clinical Neurology*. New York.
- Makaryus AN, McFarlane SI, 2006. Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease Cleve. *Clin J Med* 73, 65-71.
- Marcinkowska AB, Biancardi VC, Winklewski PJ, 2022. Arginine vasopressin synaptic plasticity and brain. *Networks Curr Neuropharmacol* 20(12), 2292-2302.
- Meij BP, Voorhout G, Gerritsen RJ, Grinwis GC, Ijzer J, 2012. Lymphocytic hypophysitis in a dog with diabetes insipidus. *J Comp Pathol* 147(4), 503-507.

- Miller M, Dalakos T, Moses A, Fellerman H, Streeten D, 1970. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 73, 721-729.
- Mishra G, Chandrashekhar SR, 2011. Management of diabetes insipidus in children. *Indian J Endocrinol Metab* 15(Suppl 3), S180-S187.
- Mnif F, Charfi H, Abdelhédi F, Bouassida M, Elleuch M, Salah D, Abid M. 2022. Clinical paraclinical and genetic features of diabetes insipidus. *Proceedings of the European Congress of Endocrinology*. 2022. Milan, Italy. Bioscientifica. Endocrine Abstracts. 81EP748.
- Nelson RW, 2015. Water metabolism and diabetes insipidus, In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, (Eds.) *Canine And Feline Endocrinology*. St Louis.
- Nielsen L, Thompson H, Hammond GJ, Chang YP, Ramsey IK, 2008. Central diabetes insipidus associated with primary focal B cell lymphoma in a dog. *Vet Rec* 162(4), 124-126.
- Nirojini PS, Zum Zum S, Sivadarsha M, Maria S, Koshy SM, Mathew RE, 2022. A comprehensive review on diabetes insipidus. *Int J Pharm Res Appl* 7(6), 1195-1201.
- Nofal A, Lteif A, 2015. Thiazide diuretics in the management of young children with central diabetes insipidus. *J Pediatr* 167(3), 658-661.
- Oliveira KM, Fukushima FB, Oliveira CM, Rosado IR, Torres BB, Lavor MS, Melo EG, 2013. Head trauma as a possible cause of central diabetes insipidus in a cat. *J Feline Med Surg* 15(2), 155-159.
- Post K, McNeill JR, Clark EG, Digneau MA, Olynyk GP, 1989. Congenital central diabetes insipidus in two sibling Afghan Hound pups. *J Am Vet Med Assoc* 194(8), 1086-1088.
- Raisingani M, Gopi R, Shah B, 2017. Use of Chlorothiazide in the management of central diabetes insipidus in early infancy. *Case Rep Pediatr* 2017, 2407028.
- Reed N, Gunn-Moore D, 2013. Diabetes insipidus in cats. In: Rand J (Ed.) *Clinical Endocrinology of Companion Animals*. London.
- Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M, 2020. Diabetes Insipidus: An Update. *Endocrinol Metab Clin* 49(3), 517-531.
- Rijnberk A, 2005. Diabetes insipidus. In: Rijnberk A, Ettinger S, Feldman E (Eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. St Louis.
- Rivkees SA, Dunbar N, Wilson TA, 2007. The management of central diabetes insipidus in infancy: Desmopressin low renal solute load formula thiazide diuretics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 20, 459-469.
- Rossi TA, Ross LA, 2008. Diabetes insipidus. *Compend Contin Educ Vet*. 30(1), 43-51.
- Rutishauser J, Spiess M, Kopp P, 2016. Genetic forms of neurohypophyseal diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 30(2), 249-262.
- Sandhya P, Akaishi T, Fujihara K, Aoki M, 2022. A novel association of osmotic demyelination in Sjögren's syndrome prompts revisiting role of aquaporins in CNS demyelinating diseases: A literature review. *Mult Scler Relat Disord* 69. 104466.
- Selvaraj S, Rodrigues D, Krishnamoorthy N, Fakhro K, Saraiva L, Lemos M, 2022. Clinical genetic and functional characterization of a novel AVPR2 missense mutation in a woman with X-linked recessive nephrogenic diabetes insipidus. *J Pers Med* 12(1), 118-131.
- Shiel RE. 2017. Diabetes Insipidus, In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E (Eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult*. Los Angeles.
- Schoeman JP. 2008. Approach to Polyuria and Polydipsia in the Dog. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, 2008. Dublin, Ireland. Available from [https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3866513&pid=11268#:~:text=Hyposthenuric%20\(SG%20%3C1.008\)%20urine,filtrate%20and%20are%20thus%20functioning](https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3866513&pid=11268#:~:text=Hyposthenuric%20(SG%20%3C1.008)%20urine,filtrate%20and%20are%20thus%20functioning)
- Smith JR, Elwood CM, 2004. Traumatic partial hypopituitarism in a cat. *J Small Anim Pract* 45(8), 405- 409.
- Squires RA, 2007. Diabetes in dogs and cats: An update. *Proceedings of the New Zealand Veterinary Nursing Association*; 2007. New Zealand. Available from <https://researchon-linejcu.edu.au/18297/>
- Szalai L, Sziráki A, Erdélyi L, Kovács K, Tóth M, Tóth A, Balla A, 2022. Functional rescue of a nephrogenic diabetes insipidus causing mutation in the V2 vasopressin receptor by specific antagonist and agonist, pharmacochaperones. *Front Pharmacol* 25(13), 811836.
- Tabibzadeh N, Crambert G, 2023. Mechanistic insights into the primary and secondary alterations of renal ion and water transport in the distal nephron. *J Intern Med* 293(1), 4-22.
- Takemura N (1988) Successful long-term treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus in a dog *J Small Anim Pract* 39(12), 592-594.
- Törnqvist-Johnsen C, Woods G, 2023. Investigating hypercalcaemia in cats and dogs. *In Pract* 45(1), 4-19.
- Torre M, Furrow E, Foster JD, 2022. Effect of urine-specific gravity on performance of bacteriuria in predicting urine culture results. *J Small Anim Pract* 63(4), 286-292.
- Tran J, Farrel M, Fanestill D, 1990. Effect of ions on binding of the thiazide-type diuretic metolazone to kidney membrane. *Am J Physiol* 258, F908-F915.

- Usberti M, Dechaux M, Guillot M, Seligmann R, Pavlovitch H, Loirat C, Broy M, 1980. Renal prostaglandin E2 in nephrogenic diabetes insipidus: Effects of inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin. *J Pediatr* 97, 476-478.
- van den Ouweland A, Dreesen J, Verdijk M, Knoers N, Monnens L, Rocchi M, van Oost B, 1992. Mutations in the vasopressin type 2 receptor gene (AVPR2) associated with nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Genet* 2, 99-102.
- Wallace CE, Kociba GJ, 1979. Diabetes insipidus in a cow. *J Am Vet Med Assoc* 175(8), 809-811.
- Welch TR, 2015. Diuretics for diabetes insipidus. *J Pediatr* 167(3), 503-505.
- Winterbotham J, Mason KV, 2008. Congenital diabetes insipidus in a kitten. *J Small Anim Pract* 24(9), 569-573.
- Woelfel C, Mariani C, Nolan M, Keenihan E, Topulos S, Early P, Olby N, 2023. Presumed pituitary apoplexy in 26 dogs: Clinical findings treatments and outcomes. *J Vet Intern Med* 37(3), 1-10.
- Wu H, Bai M, Li X, Xing Y, Sun S, 2022. Diagnosis and treatment of brain injury complicated by hypernatremia. *Front Neurol* 13, 1026540.
- Xu H, Hao H, Wang S, Liu X, Lyu W, Zuo Z, Zhu H, 2023. A dog carrying mutations in AVP-NP11 exhibits key features of central diabetes insipidus. *J Genet Genomics* 50(4), 280-283.
- Yadav K, Yadav A, Vashistha P, Pandey V, Dwivedi U, 2019. Protein misfolding diseases and therapeutic approaches. *Curr Protein Pept Sci* 20(12), 1226-1245.