

บทความพิเศษ

Uric Acid and Kidney Disease

บัญชา สิริระพาน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผลจากการมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง ก่อให้เกิดอาการทางคลินิกที่สำคัญคือ ข้ออักเสบ (gouty arthritis) เกิดก้อน tophi ได้ผิวหนัง และเกิดเป็นนิ่วในไต จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่ตรวจพบระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้น อาจเป็นผลจากเมตาบอลิซึมของเซลล์ในร่างกายเพิ่มขึ้น การทำงานของไตลดลง¹ หรือในทางกลับกันการเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริกในร่างกายเป็นสาเหตุหลักของการเกิดพยาธิสภาพไต และเกิดโรคไตเรื้อรัง ดังนั้นระดับกรดยูริกในเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไต บทความนี้จะขอทบทวนถึงความสำคัญของระดับกรดยูริกกับการเกิดโรคไต

ขบวนการเมตาบอลิซึมและการจัดการกรดยูริกในร่างกาย

เมตาบอลิซึมของเซลล์ในร่างกายสร้าง purine ประมาณ 600 มก./วัน และ purine จากการรับประทานอาหารประมาณ 100 มก./วัน purine ในร่างกายถูกเปลี่ยนเป็นกรดยูริกบริเวณตับอาศัยเอนไซม์ xanthine oxidase กับ xanthine dehydrogenase สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทั่วไปพบว่า กรดยูริกสามารถเปลี่ยนเป็น allantoin ด้วยเอนไซม์ urate oxidase (uricase) แล้วขับออกทางไต ขณะที่มนุษย์ขาดเอนไซม์ uricase ทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่าสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอื่นๆ ประมาณ 4-5 เท่า ประมาณสองในสามของกรดยูริกในร่างกายถูกขับออกทางไต

ขบวนการจัดการกรดยูริกทางไตมีความซับซ้อน เริ่มจากการกรองผ่านโกลเมอรูลัส ร้อยละ 100 แล้วเกิดการดูดกลับ และขับออกบริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ผ่าน URAT-1 หรือ luminal anion exchanger for urate reabsorption² สุดท้ายเกิดการดูดกลับของกรดยูริกทางท่อไตประมาณร้อยละ 90 ดังนั้นอัตราการขับของกรดยูริกหรือ fractional excretion of uric

acid (FE uric acid) ประมาณร้อยละ 10 โดยมีปัจจัยต่างๆ ควบคุมขบวนการจัดการกรดยูริกทางไต ได้แก่ ภาวะการขาดน้ำของร่างกาย ความเข้มข้นปัสสาวะ ความเป็นกรดด่างของปัสสาวะ และยาในกลุ่มต่างๆ เช่น pyrazinamide, probenecid, losartan และ benzbromarone ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกผ่านทาง urate exchanger ทางท่อไตทำให้ระดับกรดยูริกในร่างกายลดลง กรณีผู้ป่วยโรคเกาต์ หรือผู้ป่วยที่มีการสะสมของกรดยูริกเกิดก้อน tophi และนิ่วในไตส่วนใหญ่พบ FE uric acid ลดลง ทำให้เกิดการสะสมของกรดยูริกในร่างกาย ตรงกันข้ามกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตลดลง ไตจึงเพิ่มการขับกรดยูริก ดังนั้นพบ FE uric acid เพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามไม่สามารถชดเชยกับระดับการทำงานของไตที่ลดลงทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูง

กรดยูริกสูงในร่างกายกับโรคไต พยาธิสภาพหลักจากการสะสมของกรดยูริกและตกผลึกเป็น crystal สะสมภายในเนื้อไตสามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มโรคได้ดังต่อไปนี้

1. Acute urate nephropathy

Acute urate nephropathy เป็นภาวะไตวายฉับพลันจากเกิด urate crystal อุดตันภายในท่อไต ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และ myeloproliferative disorders โดยเฉพาะหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด แล้วเกิดภาวะ tumor lysis syndrome ทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะนี้อาศัยอาการแสดงทางคลินิกของภาวะไตวายฉับพลัน ร่วมกับส่วนใหญ่พบระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 15 มก./ดล. และตรวจปัสสาวะพบ uric acid crystals จำนวนมาก เมื่อตรวจวัดสัดส่วนของกรดยูริก (มก.) ต่อ creatinine (มก.) ในปัสสาวะมากกว่า 1³ ภาวะ tumor lysis syndrome พบลดลงอย่างมากในปัจจุบันเนื่องจากการป้องกันในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงด้วยการให้สารน้ำ ร่วมกับยา allopurinol ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ xanthine oxidase ลดการสร้างกรดยูริก หรือ

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 4 มิถุนายน 2553 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 4 มิถุนายน 2553

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ร.ท.บัญชา สิริระพาน์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

ยากกลุ่ม recombinant uricase ออกฤทธิ์ในการเปลี่ยนกรดยูริกเป็น allantoin ก่อนการให้ยาเคมีบำบัด⁴ หลักการรักษภาวะ acute urate nephropathy คือการจัดการกรดยูริกออกจากร่างกาย กรณีผู้ป่วยไตวายฉับพลันที่มีปัสสาวะ แนะนำการให้สารน้ำ และ ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics เพื่อขับ uric acid crystals ออกจากปัสสาวะ ในกรณีผู้ป่วยไตวายฉับพลันที่ไม่มีปัสสาวะหรือออกน้อยหลังการให้สารน้ำ และยาขับปัสสาวะ แนะนำให้ทำการฟอกเลือดเพื่อช่วยขจัดกรดยูริกออกจากร่างกาย ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วมีการพยากรณ์ของโรคดี

1. Chronic urate nephropathy

จากรายงานในอดีตพบว่า ร้อยละ 10-25 ของผู้ป่วยโรคเกาต์เกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย⁵ และผู้ป่วยโรคเกาต์ส่วนใหญ่พบโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย ภาวะ chronic urate nephropathy หรือ gouty nephropathy เชื่อว่าเกิดจากระดับกรดยูริกในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน ตรวจพบยาสภาพไตพบ urate crystals บริเวณ interstitium ของ renal medulla⁶ โดยเชื่อว่าเกิดจากการหลุดลอดของ urate crystals ผ่านการรยรั่วของผนังท่อไตมาสะสมบริเวณ interstitium⁷ ร่วมกับพบ tubulointerstitial fibrosis, arteriosclerosis และ glomerulosclerosis ส่วนใหญ่ของอาการและอาการแสดงทางคลินิกพบ ระดับกรดยูริกในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน ความดันโลหิตสูง การทำงานของไตลดลง และตรวจปัสสาวะพบโปรตีนรั่วเล็กน้อย ไม่พบเม็ดเลือดแดง หรือเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีข้อถกเถียงกันว่าผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานทำให้เกิด chronic urate nephropathy จริง เนื่องจากแพทย์หลายท่านตั้งข้อสงสัยว่าผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานไม่สัมพันธ์กับการเกิด chronic urate nephropathy จากหลักฐานดังต่อไปนี้

1. จากลักษณะพยาธิสภาพไตของ chronic urate nephropathy พบ tubulointerstitial fibrosis, arterio-sclerosis และ glomerulosclerosis เหมือนกับพยาธิสภาพไตจากภาวะความดันโลหิตสูงที่พบร่วมกับในผู้ป่วย chronic urate nephropathy นอกจากนี้บางรายงานการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน และความดันโลหิตปกติ ไม่พบการเกิดพยาธิสภาพไตดังกล่าวเกิดขึ้น^{8,9}

2. ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานส่วนใหญ่พบ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังเสมอ เช่น อายุมาก เพศชาย อ้วน ระดับ ภาวะ hyperinsulinemia¹⁰ ดังนั้นการเกิด

โรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงอาจเป็นผลจากปัจจัยเสี่ยงอื่นของโรคไตเรื้อรัง

3. chronic urate nephropathy เชื่อว่าเกิดการสะสมของ urate crystals บริเวณ interstitium ของ renal medulla ทำให้การทำงานของไตลดลง แต่จากพยาธิสภาพไตพบการสะสมของ urate crystals เพียงเล็กน้อย หรือบางตำแหน่งของไต จึงไม่สามารถอธิบายการลดลงของการทำงานของไตจากระดับกรดยูริกในเลือดสูงได้¹¹

เนื่องจากยังไม่มีข้อสรุปถึงผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานทำให้เกิด chronic urate nephropathy ดังนั้นการรักษาเพื่อลดระดับกรดยูริกในเลือด เพื่อชะลอการเสื่อมของไตจากภาวะ chronic urate nephropathy จึงยังไม่แนะนำในปัจจุบัน ร่วมกับยา xanthine oxidase inhibitor (allopurinol) เพื่อลดระดับกรดยูริกในเลือดขับออกทางไต จำเป็นต้องปรับขนาดยาในการรักษา และในผู้ป่วยไตเรื้อรังมีความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยา และตับอักเสบจากยา allopurinol เพิ่มขึ้น

2. Uric acid nephrolithiasis

Uric acid nephrolithiasis เป็นนิ่วชนิดไม่ทึบแสง ประกอบด้วยกรดยูริก ร้อยละ 80 และ calcium oxalate กับ calcium phosphate ร้อยละ 10-20 ดังนั้นการตรวจด้วยภาพถ่ายเอ็กซเรย์จึงไม่สามารถวินิจฉัยได้ กลไกหลักของการเกิด uric acid nephrolithiasis เชื่อว่ามี 2 ปัจจัยหลักคือ 1) ปริมาณ และความเข้มข้นของกรดยูริกในปัสสาวะ 2) ความเป็นกรดของปัสสาวะ โดยเฉพาะน้อยกว่า 5.0 ทำให้ความสามารถของการละลายกรดยูริกลดลงเกิดการตกตะกอนในปัสสาวะได้ง่าย

ปัจจัยเสี่ยงของ uric acid nephrolithiasis

- 1) โรคเกาต์เกิดจากระดับกรดยูริกสูงในร่างกายติดต่อยาว นอกจากนั้นผู้ป่วยโรคเกาต์จำนวนหนึ่งมีการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะสูง ร่วมกับผู้ป่วยโรคเกาต์ส่วนใหญ่เกิดความผิดปกติของการขับ ammonium ทางปัสสาวะทำให้ปัสสาวะเป็นกรด จึงเกิดความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว

- 2) ผู้ป่วยต้องเสียเลือดจากการสูญเสียทางอุจจาระทำให้ปัสสาวะเป็นกรด ร่วมกับการขาดสารน้ำทำให้ปัสสาวะมีความเข้มข้นสูง

- 3) ผู้ป่วยเบาหวาน และ metabolic syndrome เชื่อว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินทำให้เกิดความผิดปกติของการขับ ammo-

nium ทางปัสสาวะทำให้ปัสสาวะเป็นกรด และผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีน้ำหนักตัวเกินมีผลเพิ่มการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะและมีปัสสาวะเป็นกรด¹²⁻¹⁴

4) ผู้ป่วย myeloproliferative disorders เกิดจากระดับกรดยูริกสูงในร่างกายติดต่อยาว

หลักการรักษาคือ 1) การดื่มน้ำให้ปริมาณปัสสาวะมากกว่า 2 ลิตรต่อวัน เพื่อลดความเข้มข้นของกรดยูริกในปัสสาวะ 2) การลดความเป็นกรดในปัสสาวะด้วย potassium bicarbonate หรือ potassium citrate 60-80 mEq ต่อวัน โดยไม่แนะนำการรักษาด้วย sodium bicarbonate เนื่องจากกาเพิ่มปริมาณโซเดียมในร่างกายจะเพิ่มการขับแคลเซียมในปัสสาวะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วจาก calcium oxalate หรือ calcium phosphate 3) ยา allopurinol เพื่อลดการสร้างกรดยูริกในร่างกายพิจารณาเลือกใช้หลักจาก 2 วิธีดังกล่าวข้างต้นไม่ได้ผล¹⁵

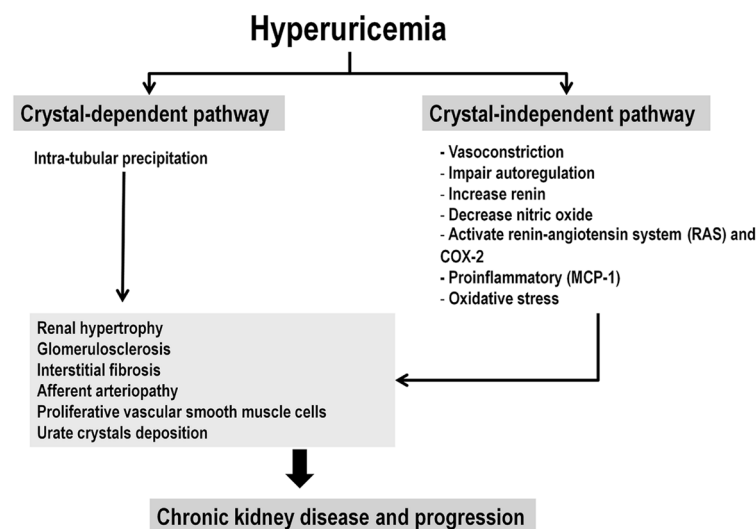
กรดยูริกกับโรคไตเรื้อรัง

จากการสะสมของ urate crystals แล้วเกิดการอุดตันภายในท่อไตทำให้เกิดพยาธิสภาพไตกลุ่มต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น ปัจจุบันเชื่อว่ากรดยูริกเป็น proinflammatory factor กระตุ้นการสร้าง monocyte chemoattractant protein-1 ในเซลล์กล้ามเนื้อของผนังหลอดเลือดผ่านระบบ mitogen-activated protein kinase และ nuclear transcription factor ทำให้กระตุ้นขบวนการอักเสบ¹⁶ และกรดยูริกกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดทำให้เกิดการอุดตัน

ภายในหลอดเลือด¹⁷ นอกจากนี้กรดยูริกมีผลกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อบริเวณผนังหลอดเลือด เชื่อว่าผ่านการกระตุ้นของระบบ renin-angiotensin system (RAS) และ COX-2 เมื่อให้ยา angiotensin II type 1 receptor blocker หรือ COX-2 inhibitor สามารถลดการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อบริเวณผนังหลอดเลือดได้¹⁸ จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยใช้ oxonic acid ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ uricase ทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงเกิดการกระตุ้นการทำงานของระบบ RAS และยับยั้งการสร้าง neuronal nitric oxide synthase¹⁹ ร่วมกับการกระตุ้นการสร้าง oxidative stress ภายในไต ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง และพยาธิสภาพไตตามมา²⁰ ดังนั้นการเกิดพยาธิสภาพไตเรื้อรังสามารถอธิบายผ่านกลไกดังกล่าว นอกจากการสะสมของกรดยูริกในไตแล้วเกิดการอุดตันภายในท่อไตแสดงดังรูปที่ 1

พยาธิสภาพไตเรื้อรังจากกรดยูริก

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองยืนยันว่าระดับกรดยูริกในเลือดสูงทำให้เกิดพยาธิสภาพไตผ่านการเพิ่มขึ้นของความดันหลอดเลือดภายในไต ทำให้ภาวะไตขาวในปัสสาวะ เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 6 เดือนพบการเกิดพยาธิสภาพไตแบบ glo-merulosclerosis และ tubulointerstitial fibrosis โดยไม่พบการสะสมของ urate crystals ดังกล่าวเหมือนกับภาวะ chronic urate nephropathy²¹ ลักษณะพยาธิสภาพไตจากระดับกรดยูริกในเลือดสูงสามารถพบการสะสมของ collagen เซลล์ macrophage และ osteopontin เพิ่มขึ้นบริเวณท่อไตร่วมด้วย¹⁹



รูปที่ 1 กลไกการเกิดพยาธิสภาพไตจากการเพิ่มขึ้นของกรดยูริกในเลือด

จากการศึกษาระยะต่อมาในสัตว์ทดลองทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังและเกิดระดับกรดยูริกในเลือดสูงพบความดันโลหิตเพิ่มขึ้น ไชขาวรั่วในปัสสาวะเพิ่มขึ้น และการทำงานของไตลดลง ร่วมกับการเกิดพยาธิสภาพไตจาก renal hypertrophy, glomerulosclerosis และ interstitial fibrosis สูงกว่าสัตว์ทดลองที่มีโรคไตเรื้อรังเพียงอย่างเดียว²² นอกจากพยาธิสภาพไตดังกล่าวแล้ว พบการหนาตัวของหลอดเลือดภายในไต การแบ่งตัวของ smooth muscle cells และการสร้าง cyclooxygenase-2 (COX-2) บริเวณผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้นในสัตว์ทดลองที่มีโรคไตเรื้อรังและระดับกรดยูริกในเลือดสูง ดังนั้นจึงสนับสนุนว่าระดับกรดยูริกในเลือดสูงในโรคไตเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพไต และการเสื่อมของการทำงานของไต

บทบาทของกรดยูริกกับการเกิดโรคไตเรื้อรัง

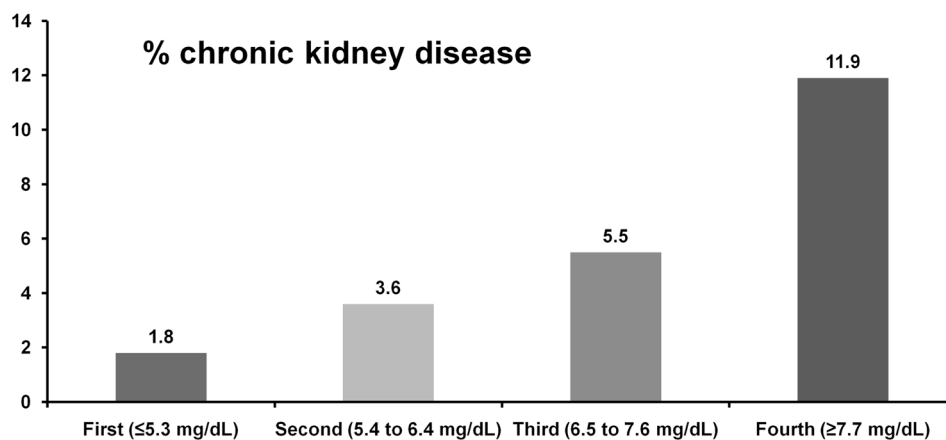
จากบางรายงานการศึกษาที่ผ่านมาข้างต้น พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง และความดันโลหิตปกติไม่มีผลต่อการเกิด chronic urate nephropathy อย่างไรก็ตามจากหลายการศึกษาในปัจจุบันพบว่า ระดับกรดยูริกในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง เริ่มจากการศึกษาของผู้เขียนในประชากรทหารไทย และครอบครัวจำนวน 5,546 รายโดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มตามระดับของกรดยูริกในเลือด พบว่ากลุ่มที่มีระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 5.4 มก./ดล. สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรัง ตั้งแต่ 2.38 ถึง 10.94 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรที่มีระดับกรดยูริกในเลือดน้อยกว่า 5.4 มก./ดล. ดังแสดงความชุกของโรคไตเรื้อรังกับระดับกรดยูริกในเลือดดังรูปที่ 2²³

จากการศึกษาติดตามประชากรในประเทศญี่ปุ่น 6,400 ราย ระยะเวลา 2 ปี พบว่าระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 8.0 มก./ดล. เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังในเพศชาย 2.9 เท่า และเพศหญิง 10.0 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรที่มีระดับกรดยูริกในเลือดน้อยกว่า 5.0 มก./ดล. หลังจากการวิเคราะห์ตัดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง²⁴

จากการศึกษา Atherosclerosis Risks in Communities (ARIC) และ Cardiovascular Health Study (CHS) ติดตามประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกา 13,338 ราย ระยะเวลา 8 ปี พบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริกในเลือดทุก 1 มก./ดล. เพิ่มอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที ต่อ 1.73 ตรม. ประมาณร้อยละ 7-11²⁵

จากการศึกษาติดตามประชากรในประเทศออสเตรเลีย 21,475 ราย ระยะเวลา 7 ปี พบว่าระดับกรดยูริกในเลือดระหว่าง 7.8 ถึง 8.9 มก./ดล. และมากกว่า 9.0 มก./ดล. เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง 1.74 และ 3.12 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรที่มีระดับกรดยูริกในเลือดน้อยกว่า 7.8 มก./ดล.²⁶ ดังนั้นข้อมูลในปัจจุบันสนับสนุนว่า ระดับกรดยูริกในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง

จากการรักษาลดระดับยูริกในสัตว์ทดลองที่เป็นโรคไตจากเบาหวาน (db/db mice) และโรคไตเรื้อรัง พบว่ายาลดกรดยูริก allopurinol สามารถลดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ลดการอักเสบบริเวณ tubulointerstitium ลดการเกิดพยาธิสภาพภายในหลอดเลือดไต และลดการเกิดความดันโลหิตสูงภายในไต^{27,28} นอกจากนี้จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 54 ราย แบบทดลองสุ่ม



รูปที่ 2 ความชุกของโรคไตเรื้อรังสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของกรดยูริกในเลือด

ลดระดับกรดยูริกในเลือดด้วยยา allopurinol 100-300 มก./วัน เป็นระยะเวลา 1 ปี ลดระดับกรดยูริกในเลือดจาก 9.8 เป็น 5.9 มก./ดล. พบอัตราการเสื่อมของการทำงานไตร้อยละ 16 ในกลุ่มได้รับยา allopurinol เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมพบอัตราการเสื่อมของไตของการทำงานไตร้อยละ 46²⁹ เห็นได้ว่าการรักษา ระดับกรดยูริกในเลือดสูงสามารถชะลอการเสื่อมของโรคไตทั้งใน สัตว์ทดลอง และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษา ที่ผ่านมาเป็นการศึกษาขนาดเล็ก และติดตามระยะสั้น จำเป็นต้อง มีการศึกษาขนาดใหญ่ และติดตามระยะยาวถึงผลดังกล่าวต่อไป

สรุป

ระดับกรดยูริกในเลือดสูงนอกจากก่อให้เกิดอาการทางคลินิกที่สำคัญคือ ข้ออักเสบ (gouty arthritis) เกิดก้อน tophi ได้ผิวหนัง และเกิดเป็นนิ่วในไต พยาธิสภาพไตหลักจากการสะสมของกรดยูริก และตกผลึกเป็น crystal สะสมภายในเนื้อไตคือ acute urate nephropathy, chronic urate nephropathy และ uric acid nephrolithiasis จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า ระดับกรดยูริกใน เลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังผ่านกลไก การกระตุ้นขบวนการอักเสบ การทำงานของเกร็ดเลือด การแบ่ง ตัวของเซลล์กล้ามเนื้อบริเวณผนังหลอดเลือด ระบบ RAS และ COX-2 ร่วมกับการกระตุ้นการสร้าง oxidative stress ภายในไต ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง และพยาธิสภาพไตตามมา จากหลักฐาน เบื้องต้นแสดงให้เห็นว่าการรักษาระดับกรดยูริกในเลือดสูงสามารถ ชะลอการเสื่อมของโรคไตทั้งในสัตว์ทดลอง และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้ แต่อย่างไรก็ตามเป็นการศึกษาขนาดเล็ก และติดตามระยะสั้น คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Ruilope LM, Garcia-Puig J: Hyperuricemia and renal function. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:197-202.
- Maesaka JK, Fishbane S: Regulation of renal urate excretion: A critical review. *Am J Kidney Dis* 1998;32:917-33.
- Kelton J, Kelley WN, Holmes EW: A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med* 1978;138:612-5.
- Ribeiro RC, Pui CH: Recombinant urate oxidase for prevention of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma* 2003;3:225-32.
- Talbot JH, Terplan KL: The kidney in gout. *Medicine (Bal-timore)* 1960;39:405-67.
- Gonick HC, Rubini ME, Gleason IO, Sommers SC: The renal lesion in gout. *Ann Intern Med* 1965;62:667-74.
- Farebrother DA, Pincott JR, Simmons HA, Warren DJ, Dillon MJ, Cameron JS: Uric acid crystal-induced nephropathy: Evidence for a specific renal lesion in a gouty family. *J Pathol* 1981;135:159-68.
- Yu TF, Berger L: Impaired renal function gout: Its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med* 1982;72:95-100.
- Fessel WJ: Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1979;67:74-82.
- Rich MW: Uric acid: Is it a risk factor for cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2000;85:1018-21.
- Nickeleit V, Mihatsch MJ: Uric acid nephropathy and end-stage renal disease--review of a non-disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1832-8.
- Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Jr., Moe OW, Sakhaee K: The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65:386-92.
- Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K: Urine composition in type 2 diabetes: Predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1422-8.
- Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P: Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2026-33.
- Asplin JR: Uric acid stones. *Semin Nephrol* 1996;16:412-24.
- Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ: Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41:1287-93.
- Rao GN, Corson MA, Berk BC: Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor a-chain expression. *J Biol Chem* 1991;266:8604-8.
- Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ: Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991-7.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-6.
- Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, Franco M, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ: Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental

- hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F1134-41.
21. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Kanellis J, Watanabe S, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003;23:2-7.
 22. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ: A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888-97.
 23. Satirapoj B, Supasyndh O, Chaiprasert A, Ruangkanchanasetr P, Kanjanakul I, Phulsuksombuti D, Utainam D, Choovichian P: Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a southeast asian population. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:253-8.
 24. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S: Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001;24:691-7.
 25. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS: Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1204-11.
 26. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R: Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407-13.
 27. Kosugi T, Nakayama T, Heinig M, Zhang L, Yuzawa Y, Sanchez-Lozada LG, Roncal C, Johnson RJ, Nakagawa T: Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F481-8.
 28. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J: Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67:237-47.
 29. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9.