

尿酸與腎臟病

劉婉君¹ 洪啓智² 張哲銘^{1,2,3} 黃尚志^{2,3} 陳鴻鈞^{2,3}

¹高雄市立小港醫院 內科

²高雄醫學大學附設中和紀念醫院 腎臟內科

³高雄醫學大學醫學院 腎臟照護學系內科學

摘要

尿酸除了大家所熟知地會導致痛風外，近來的研究顯示它同時也與高血壓、糖尿病、腎臟病與心血管疾病相關。而針對尿酸與腎臟病的研究指出，在腎功能正常的族群中，尿酸與之後發生慢性腎臟病與進入透析的機率增加有關。但在已存在慢性腎臟病的族群，尿酸是否會加速腎功能的惡化，尚待進一步的研究報告。本文就尿酸的代謝、生物特性、動物實驗及流行病學，來探討尿酸與腎臟病之間的相關性。

關鍵詞：尿酸(Uric acid)
高尿酸血症(Hyperuricemia)
慢性腎臟病(Chronic kidney disease)
末期腎病變(End-stage renal disease)
腎臟病(Renal disease)

前言

自十九世紀末期，就有人注意到高尿酸與高血壓、糖尿病、腎臟病與心血管疾病的相關性。當時有些學者，如Frederick Mahomed, Alexander Haig, Nathan Smith Davis等，也曾假設尿酸本身是高血壓與腎臟病的致病因子；不過由於那時降尿酸藥物尚未問世，所以也沒有相關研究來證實這樣的假設¹。

直到二十世紀中，尿酸與這些心血管疾病的相關性才又再度被重視，同時也發現這樣的相關性並不只是在高尿酸的情況下才存在(定義為男性尿酸值大於7 mg/dL，女性尿酸值大於6 mg/dL)，甚至在那些尿酸值在正常範圍內但

稍高者(大於5.2-5.5 mg/dL)也有這樣的相關性。但這相關性的臨床意義仍舊存在著爭議，例如Framingham Heart Study Group便認為尿酸與心血管疾病的相關性並不能與傳統危險因子相提並論¹。

同樣地，在近10年內，高尿酸與腎臟病的相關性也被廣泛地探討，高尿酸與腎功能惡化的相關研究更如雨後春筍般的出現^{2,3}。由於尿酸會隨著腎功能下降而累積，臨床上此兩者的相關性，究竟是高尿酸導致腎功能下降，抑或是腎功能下降引起的尿酸升高，似乎是個「雞生蛋或蛋生雞」的問題。而高尿酸到底是慢性腎臟病的原因或是結果呢？到目前為止，已發表

的研究論文似乎仍存在著爭論性，在此，就將相關研究做一整理，以釐清尿酸與慢性腎臟病的關係。

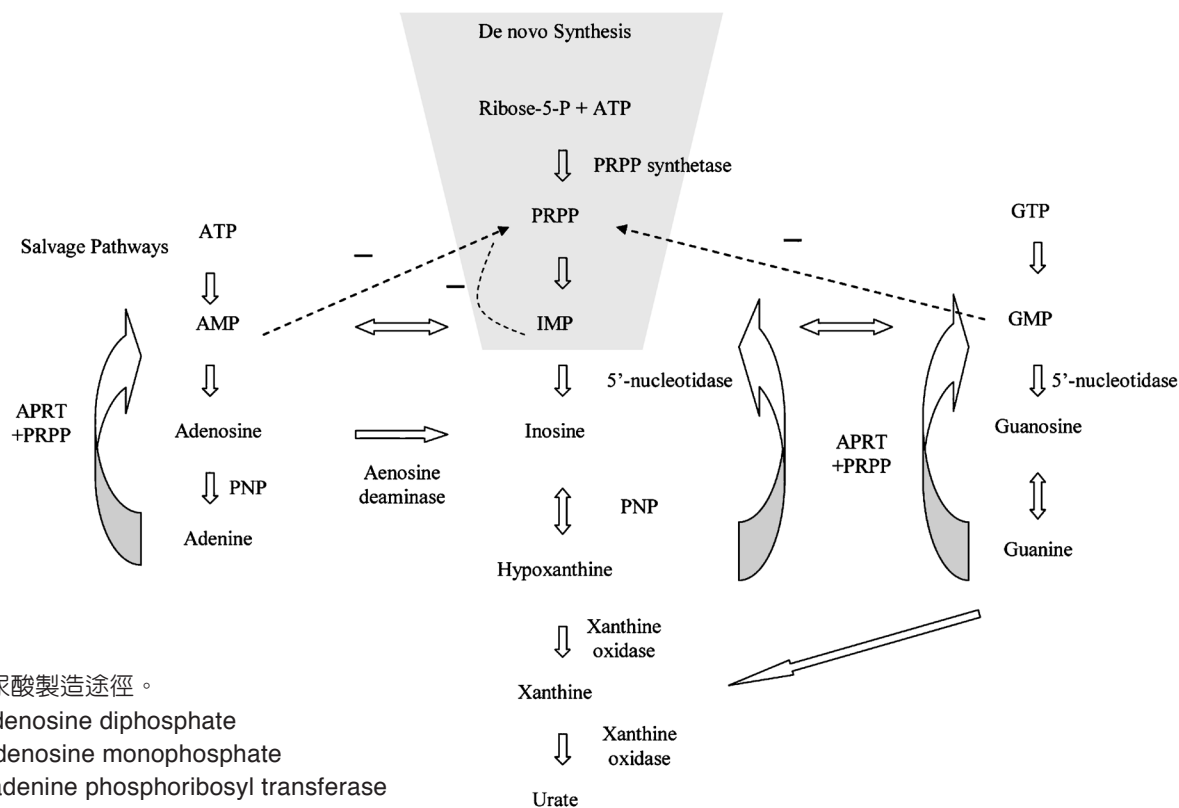
尿酸的代謝

「尿酸」(uric acid)是一種弱酸，在人體生理的酸鹼值下，是以離子化形式，尿酸鹽(urate)，而存在。現代人類血中尿酸值較其他哺乳類高出許多，這是因為人類腎臟能非常有效率地再吸收尿酸；而且，在演化的過程中，人類肝臟中一種能代謝尿酸的氧化酶，uricase，逐漸失去它的功能。隨著尿酸濃度在體液中的增加，它會過度飽和而形成結晶。造成高尿酸的原因主要有：尿酸過度製造與尿酸排泄過少；前者約占10%，後者約占90%；少數可能兩種情況都有⁴。

尿酸主要是由嘧啶代謝而來，如圖一，而

嘧啶的前驅物不外乎是外源性，由飲食而來；或是內源性，由細胞代謝而來。每天飲食中嘧啶的攝取量與血中尿酸濃度有很大的相關性；譬如說，只要幾天完全不吃含嘧啶的食物，血液尿酸值就可以從5.0 mg/dl降至3.0 mg/dL^{5,6}；的確，有研究資料指出，若將男性依每天肉類與海鮮的攝取量分成四組，肉類攝取量最高那一組較肉類攝取量最低的那一組，增加了41%痛風的機會，而海鮮類攝取量最高那一組較海鮮類攝取量最低的那一組，增加了51%痛風的機會⁷。而內源性的嘧啶代謝產生的尿酸，約90%發生於一些增生性或發炎性疾病，譬如血液學的癌症或牛皮癬等，或使用一些化療藥物，這些情況都會造成細胞代謝速率增快而過度製造尿酸，其他少部分(約10%)是因為嘧啶代謝過程中的酵素活性異常所造成。

在腎臟尿酸的運送分成四部分：由於尿酸



圖一：尿酸製造途徑。

是小分子，所以先在腎絲球被百分之百完全地濾過，接著在近端腎小管幾乎完全地被吸收，最後在較末端的近端腎小管被分泌與分泌後被再吸收。之前提過，人類腎臟再吸收尿酸是非常有效率的，在腎絲球被濾出的尿酸中，約有90%再吸收，最後從尿液中排出的尿酸，只有10%。而在近端腎小管中，有許多的輸送體(transporter)與尿酸的再吸收有關；其中最重要的是位在腎小管細胞頂側的urate-anion exchanger (URAT1)，大約回收了近50%的尿酸，它同時也是我們熟知的促尿酸排泄藥物，如probenecid、benzbromarone等作用的地方⁸。

尿酸同時有抗氧化與促氧化的特性

遠在中新世的人類祖先就喪失了自行合成維生素C的能力，而幾乎也在這段時間，人類的uricase也失去了它的功能⁹。在1970年時Proctor就曾提出假設認為尿酸與維生素C一樣具有抗氧化的功能，在演化的過程中，尿酸可能用以代替維生素C的抗氧化作用¹⁰。而在1980年之後，陸續有許多研究確定了尿酸抗氧化的作用，包括了它能清除hydroxyl radicals, singlet oxygen¹¹與peroxynitrite¹²等，同時並能箝合鐵並阻斷鐵所催化的氧化反應¹³。此外，尿酸可以維持體內許多抗氧化系統的功能，譬如它可以防止由過氧化氫導致的細胞外superoxide dismutase (SOD)不活化¹⁴，預防維生素C的氧化¹⁵；在暴露於peroxynitrite的內皮細胞中，阻止tetrahydrobiopterin的氧化反應¹⁶。此外，尿酸可回饋抑制xanthine oxidase的活性¹⁷。Wayner比較了人類血漿抗氧化系統中，尿酸、血漿蛋白、維生素C、維生素E等的抗氧化能力，發現尿酸就負責了約35-65%的抗氧化作用¹⁸。而這樣抗氧化的保護作用也在一些神經科的疾病被提出，例如多發性硬化症與帕金森氏症¹。

但很有趣地，尿酸在某些情況下反而成了前氧化劑(pro-oxidant)。例如，尿酸在與peroxynitrite作用時，會產生許多自由基^{19,20}。尿酸在有氧化劑存在的狀況下，會刺激NADPH氧化酶^{21,22}。所以，尿酸的氧化或抗氧化作用的表現，取決於周遭環境的不同。而Sautin與Johnson

認為在血漿中的尿酸主要是抗氧化劑，而在細胞中的尿酸則大部分是前氧化劑²²。

尿酸在動物實驗中對腎臟的影響

在腎功能正常的大鼠，尿酸會造成腎臟病的形成；而在腎功能異常的大鼠，尿酸會促進腎臟病的惡化。在病理切片方面，高尿酸造成的損害主要有腎絲球硬化、腎間質纖維化、腎小動脈的變化；這些變化與「痛風腎病變」(gouty nephropathy)類似，唯一不同的是，在切片上看不到尿酸結晶的形成。

而造成這種腎病變的機制是甚麼呢？在腎功能正常，給予餵食oxonic acid (uricase的抑制劑)以抑制uricase而使血中尿酸升高的大白鼠，較沒有餵食oxonic acid或餵食oxonic acid但同時投與allopurinol來降尿酸的大白鼠，前者的收縮壓與腎絲球微血管壓較後兩者來得高，而且腎小動脈壁也較厚²³。

另外，Kang DH則是在實施腎臟六分之五切除的慢性腎衰竭模式大白鼠上研究尿酸的影響，而投與oxonic acid的高尿酸組別較對照組而言，有較高的血壓、較嚴重的蛋白尿與較高的肌酐值。同樣地，高尿酸組的腎絲球硬化與腎間質纖維化都較嚴重，同時腎絲球前小動脈也有動脈壁增厚並伴隨著平滑肌細胞增生的現象。此外，大白鼠血中尿酸值的高低與腎臟腎素(renin)與cyclooxygenase-2 (COX-2)的表現量成正比，之前已有實驗證實經由angiotensin II所引起的血管平滑肌增生是由COX-2產生的thromboxane (TX-A2)所媒介，而Kang DH將血管平滑肌細胞與尿酸一起培養，也證實了以上的結論。所以，Kang DH認為在慢性腎衰竭的大白鼠模式上，高尿酸引起的腎功能惡化，可能是經由高血壓與COX-2媒介的血管增生²⁴。

Nakagawa T也發現類似的結果，在高尿酸血症的腎功能正常大鼠，尿酸在不形成結晶沉澱的情況下，本身就能造成高血壓、腎絲球肥大與腎絲球高壓。而在腎臟六分之五切除與cyclosporine腎病變的大鼠，高尿酸者會有較嚴重的病理表現^{25,26}。而Sanchez-Lozada LG更針對尿酸對單一腎元腎絲球過濾速率 (single nephron

glomerular filtration rate)的影響做出量化，在正常腎功能與實施六分之五切除的高尿酸血症大鼠，都出現腎皮質血管收縮與腎絲球高壓，而相較於正常尿酸的大鼠，其單一腎元腎絲球過濾速率下降的幅度，在前者是35%，而在後者是40%²⁷。

但是也有報告指出，高尿酸血症在腎臟小動脈造成類似高血壓時的硬化表現，是與血壓無關的；在高尿酸血症大鼠，用利尿劑將血壓降至與對照組血壓相同，仍會出現腎臟小動脈中層增生，有趣的是，如果用血管收縮素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE inhibitor)來降血壓，就不會出現上述狀況，所以，尿酸本身可能可以不經由高血壓的影響，直接經由腎素-血管收縮素系統 (renin-angiotensin system)來導致腎小動脈病變²⁸。

除了上述的腎素-血管收縮素系統，尿酸也可導致內皮細胞的功能失常而使一氧化氮 (nitric oxide, NO)的產量下降，因一氧化氮本身對血管平滑肌細胞有抗增生的作用，所以尿酸也可經由使一氧化氮的產量下降而造成小動脈血管病變。的確，Sanchez-Lozada LG在高尿酸血症的大鼠投予五周的L-arginine (substrate for endothelial nitric synthase)使尿液中的NO₂/NO₃-上升，成功地使血壓下降，並使腎皮質血管收縮減緩²⁹。

尿酸與慢性腎臟病危險因子的關係

目前已知，尿酸與許多慢性腎臟病危險因子都有相關，如高血壓、心血管疾病、代謝症候群與糖尿病等；其中研究最多，證據最充分的便是高血壓。根據大型的回顧性研究指出，高尿酸血症的高血壓，在早期是與尿酸有關而與鈉鹽較無關，但一旦在小動脈病變出現之後，高血壓便與尿酸無關而與鈉鹽相關 (sodium-dependent)了^{1,30}。而許多流行病學的研究也暗示高尿酸與早期高血壓的形成有關。其中一篇包括30位高血壓與高尿酸成人的雙盲研究指出，使用allopurinol降低尿酸的確可使血壓降低，其降幅與降壓藥相等；而在尿酸值降至5mg/dL以下後，約有86%的受試者血壓恢復正常，而安慰

劑組只有3%的受試者血壓恢復正常³¹。

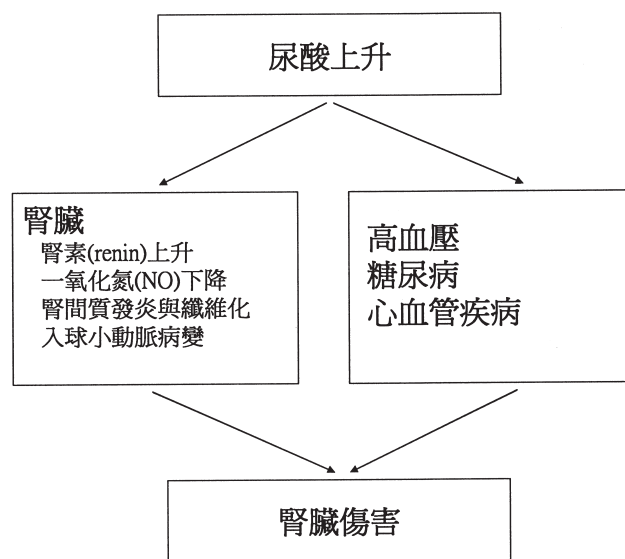
高尿酸導致腎臟傷害的假說

由目前已知的證據顯示，尿酸可能經由直接或間接的方式傷害腎臟，如上述動物實驗，尿酸升高可能直接造成腎臟的腎素上升，一氧化氮下降，腎間質及入球小動脈的病變，而這些又會惡化血壓。再者，尿酸升高也與高血壓、糖尿病、心血管疾病等慢性腎臟病的危險因子有關，可間接經由這些危險因子導致腎功能的惡化^{1,32}(如圖二)。

尿酸在正常腎功能族群中與慢性腎臟病相關

在針對正常腎功能族群的流行病學研究顯示，高尿酸是造成慢性腎臟病的危險因子之一³³。它可以在高血壓前期但腎功能正常的患者引發微蛋白尿³⁴，或在無蛋白尿的第一型糖尿病患者造成腎功能惡化³⁵；而在腎功能正常的一般族群則與慢性腎臟病相關，且增加末期腎衰竭的機率。

Iseki在琉球一個包括6403人的研究發現，在一開始有正常肌酸酐的族群，在追蹤2年後，尿酸與肌酸酐值的上升有關(定義：男性肌酸酐



圖二：高尿酸導致腎臟傷害的假說。

上升 ≥ 1.4 mg/dL，女性上升 ≥ 1.2 mg/dL)；尿酸值高於8 mg/dL較低於5 mg/dL者，於男性和女性族群分別增加了2.91與10.39的機率使肌酸酐上升³⁶。而Iseki另一個包括48177人的研究中指出，血中尿酸值大於6.0mg/dL的女性較小於6.0mg/dL的女性，多出5.77倍進入末期腎衰竭的機率。但在男性則無顯著意義³⁷。

另一個針對49413個日本男性鐵路工人的研究發現，高尿酸者(≥ 8.5 mg/dL)較正常尿酸(5-6.4 mg/dL)者，除了有較高的機率造成腎衰竭外，也有較高的總死亡率、與心血管疾病、腦中風、及肝病的機會³⁸。而在北加州一個包括17萬人左右的研究發現，除了傳統上用來預測進入末期腎衰竭的因子，譬如男性、老年、蛋白尿、糖尿病等等，非傳統性因子，如尿酸、貧血、夜尿、家族史等也可用來預測進入末期腎衰竭；若在一般族群中依尿酸值的高低將族群分成四等份，尿酸最高組較最低組多出2.14倍進入末期腎衰竭的機率³⁹。另一個在泰國針對某電力公司員工的研究也指出高尿酸(>6.29 mg/dL)是腎功能降低(GFR <60 ml/min)的危險因子⁴⁰。

尿酸在慢性腎臟病族群是否能造成腎功能惡化

由於隨著腎功能惡化，尿酸像尿毒素或鉀、磷等電解質一樣會累積，所以究竟是腎功能惡化導致尿酸累積，抑或是高尿酸引起腎功能惡化，一直頗受爭議。Madero M針對838個第三、四期的慢性腎臟病患者，平均追蹤了約10年，發現若將這些患者依血中尿酸值分成三等份之族群，尿酸最高組較最低組增加了各種原因造成死亡(all cause mortality)的風險，而且有增加心血管疾病死亡率(cardiovascular disease mortality)的傾向，但是並不增加需要洗腎或腎移植的機率。Madero M認為這是因為在慢性腎臟病患者，腎臟本身已有了一些結構性的損害，這時候尿酸的致病性就沒那麼重要了⁴¹。

但是，有些研究指出，治療慢性腎臟病患者無症狀的高尿酸血症，可以延緩腎臟病的惡化。Siu YP在第三期慢性腎臟病的患者用allopurinol降低尿酸，追蹤了12個月，發現使用

allopurinol降尿酸的那組，肌酸酐惡化的速度較不使用組來得較慢。但值得注意的是，這樣的結果究竟是使用了allopurinol降低了尿酸所導致的結果抑或是減少了xanthine oxidase相關的氧化物，仍待進一步的研究³。此外，在芬蘭針對IgA nephropathy的慢性腎衰竭族群，追蹤了0.2至17年的報告指出，高尿酸和高三酸甘油酯與腎功能的惡化有關⁴²。

綜合以上所述，高尿酸是否會使慢性腎臟病患者的腎功能加速惡化，似乎仍未有一致的結論。

結論

高尿酸與高血壓、糖尿病、心血管疾病等，已成為現今社會的文明病之一。而慢性腎臟病的預防與治療亦是已開發國家關心的課題。根據上述已發表的研究顯示，高尿酸在正常腎功能的一般族群，的確增加了之後發生慢性腎臟病與進入透析的機會，但是目前並沒有研究顯示在腎功能正常族群，積極使用藥物降低尿酸是否有所助益，基於降尿酸藥物的副作用如史蒂芬強生症候群，導致的臨床症狀較嚴重，所以，對於無症狀的高尿酸血症患者是否需投與藥物，仍待進一步的研究報告。而尿酸在慢性腎臟病族群究竟是否有加速腎功能惡化的作用，到目前已發表的論文仍未有一致的結論，尿酸在已發生結構性變化的腎臟，是否像對健康腎臟一樣具有傷害，可能需要更多證據證明。

參考文獻

1. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-21.
2. Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 435-40.
3. 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.
4. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005; 143: 499-516.
5. Coe FL, Moran E, Kavalich AG. The contribution of dietary purine over-consumption to hyperuricosuria in calcium

- oxalate stone formers. *J Chronic Dis* 1976; 29: 793-800.
6. Griebisch A, Zollner N. Effect of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man. *Adv Exp Med Biol* 1974; 41: 443-9.
 7. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 350: 1093-103.
 8. Le MT, Shafiu M, Mu W, Johnson RJ. SLC2A9--a fructose transporter identified as a novel uric acid transporter. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2746-9.
 9. Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? *J Comp Physiol B* 2009; 179: 67-76.
 10. Proctor P. Similar functions of uric acid and ascorbate in man? *Nature* 1970; 228: 868.
 11. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858-62.
 12. Whiteman M, Halliwell B. Protection against peroxynitrite-dependent tyrosine nitration and alpha 1-antiproteinase inactivation by ascorbic acid. A comparison with other biological antioxidants. *Free Radic Res* 1996; 25: 275-83.
 13. Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J* 1986; 235: 747-54.
 14. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD, Parthasarathy S et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1402-8.
 15. Sevanian A, Davies KJ, Hochstein P. Conservation of vitamin C by uric acid in blood. *J Free Radic Biol Med* 1985; 1: 117-24.
 16. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 343-54.
 17. Tan S, Radi R, Gaudier F, Evans RA, Rivera A, Kirk KA et al. Physiologic levels of uric acid inhibit xanthine oxidase in human plasma. *Pediatr Res* 1993; 34: 303-7.
 18. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Barclay LR, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta* 1987; 924: 408-19.
 19. Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys* 1999; 372: 285-94.
 20. Gersch C, Pali SP, Imaram W, et al. Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2009; 28: 118-49.
 21. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008; 26: 269-75.
 22. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C584-96.
 23. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, vila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaria J et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F1105-10.
 24. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888-97.
 25. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Sanchez-Lozada LG, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Uric acid--a uremic toxin? *Blood Purif* 2006; 24: 67-70.
 26. Mazzali M, Kim YG, Suga S, Gordon KL, Kang DH, Jefferson JA et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2001; 71: 900-5.
 27. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67: 237-47.
 28. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F991-7.
 29. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Lopez-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1238-44.
 30. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hypertens* 2008; 26: 381-91.
 31. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 924-32.
 32. Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 526-30.
 33. 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.
 34. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47: 962-7.
 35. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 706-13.
 36. 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.
 37. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S.

- Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 642-50.
38. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000; 10: 403-9.
39. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009; 169: 342-50.
40. Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 791-9.
41. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 796-803.
42. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 34-42.

Uric Acid and Renal Disease

Wan-Chun Liu¹, Chi-Chih Hung², Jer-Ming Chang^{1,2,3},
Shang-Jyh Hwang^{2,3}, and Hung-Chun Chen^{2,3}

¹*Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital;*

²*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Chung-Ho Memorial Hospital, Kaohsiung Medical University;*

³*Department of Internal Medicine, Faculty of Renal Care, College of Medicine,
Kaohsiung Medical University*

Uric acid is well-known for its causality of gout. Recent researches also show it relates to hypertension, diabetes mellitus, renal disease and cardiovascular disease. Studies focused on uric acid and renal disease point out that uric acid does increase risk of chronic kidney disease and end stage renal disease in general population. However, in CKD group, it needs further report to see if uric acid deteriorates renal function. This article explores relation between uric acid and renal disease in view of its metabolism, biologic characters, animal studies and epidemiology. (*J Intern Med Taiwan* 2010; 21: 197-203)