

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ระบาดวิทยาและกลไกการเกิดนิ่ว

โรคนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary stone หรือ urolithiasis) และโรคนิ่วไต (kidney stone หรือ nephrolithiasis) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในทุกภูมิภาคทั่วโลก โดยพบความชุกตั้งแต่ร้อยละ 1 - 20 (ร้อยละ 10 ในประเทศตะวันตก และร้อยละ 20 ในประเทศแถบเขตร้อน (tropical and subtropical regions) เช่น ประเทศซาอุดีอาระเบีย โดยมีแนวโน้มของอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงขึ้นทุกปี [12,13] และเมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานว่าภาวะโลกร้อนสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดโรคนิ่วในประเทศสหรัฐอเมริกา [14] โรคนี้จัดเป็นหนึ่งในโรคที่มีผลกระทบต่อเศรษฐกิจสูง ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยโรคนี้ด้วยวิธีสลายนิ่ว (shock wave lithotripsy) และ ureterorenoscopy อยู่ในช่วงตั้งแต่ 360 - 2740 เหรียญสหรัฐ และ 160 - 1900 เหรียญสหรัฐ ตามลำดับ [15]

ในประเทศไทยมีรายงานพบความชุกของโรคนี้สูงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือ จึงเป็น stone belt ของไทย การศึกษาในจังหวัดขอนแก่นในปี ค.ศ. 1997 พบความชุกของโรคนี้ไตซึ่งตรวจโดยวิธีอัลตราซาวด์สูงถึงร้อยละ 16.9 [1] และ พบว่ามีอัตราการเกิดนิ่วซ้ำ (recurrent stone) สูงถึงร้อยละ 25 ในปีแรก และร้อยละ 39 ภายในปีที่สอง [2] ผู้ป่วยบางรายเป็นนิ่วซ้ำ 5-6 ครั้งในเวลา 10 ปี และเสี่ยงต่อภาวะไตวายเรื้อรัง นอกจากผลกระทบต่อสุขภาพโดยตรงแล้ว ยังส่งผลกระทบต่อวิถีชีวิตและการประกอบอาชีพ รวมทั้งทำให้รัฐต้องสูญเสียงบประมาณในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคนี้ไต

ก้อนนิ่วแบ่งได้หลายชนิดตามชนิดของผลึกที่พบในก้อนนิ่วนั้นๆ เช่น นิ่วแคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) นิ่วแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) นิ่วแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟต (magnesium ammonium phosphate) และนิ่วกรดยูริก (uric acid) เป็นต้น นิ่วที่พบมากที่สุดทั่วโลกคือนิ่วชนิดแคลเซียม (แคลเซียมออกซาเลตและแคลเซียมฟอสเฟต) (ประมาณร้อยละ 70) [12] ในประเทศไทยผลการวิเคราะห์ชนิดของก้อนนิ่วรวม 4 ภาคของประเทศไทย โดย Tosukhowong และคณะในปี 2007 [7] พบสัดส่วนของนิ่วผสม (ร้อยละ 59.77) มากกว่าเชิงเดี่ยว (ร้อยละ 40.23) พบนิ่วแคลเซียมออกซาเลตเชิงเดี่ยว (pure calcium oxalate) ร้อยละ 21.09 นิ่วแคลเซียมฟอสเฟตเชิงเดี่ยว (pure calcium phosphate) ร้อยละ 1.95 นิ่วกรดยูริกเชิงเดี่ยว (pure uric acid) ร้อยละ 14.06 และนิ่วแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟตเชิงเดี่ยว (pure magnesium ammonium phosphate) ร้อยละ 3.13 นิ่วผสมแคลเซียมออกซาเลตกับแคลเซียมฟอสเฟตพบสูงถึงร้อยละ 47.66

โรคนิ่วไตเป็นโรคซับซ้อน (complex disease) มีสาเหตุจากหลายปัจจัย ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม (genetic susceptibility) ปัจจัยเสี่ยงทางอาหาร (dietary risk factor) และปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิก (metabolic risk factor) หรือความผิดปกติของสมดุลสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะ สารก่อนิ่ว (stone promoters) เช่น แคลเซียม ออกซาเลต ฟอสเฟต และกรดยูริก ส่วนสารยับยั้งนิ่ว (stone inhibitors) ในปัสสาวะที่สำคัญ ได้แก่ ซีเทรต โปแทสเซียม และแมกนีเซียม ภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคนิ่วไตไทย คือ การลดลงของสารยับยั้งนิ่วในปัสสาวะ ได้แก่ ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia) พบร้อยละ 100 และภาวะโพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำ (hypokaliuria) พบร้อยละ 79 ขณะที่ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง (hypercalciuria) พบเพียงร้อยละ 5.9 แสดงว่าภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ เป็นปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกที่สำคัญที่สุดในการเกิดนิ่วซ้ำ [5]

ปัจจัยเสี่ยงโรคนิ่วไตแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ปัจจัยภายใน (intrinsic factors) ได้แก่ พันธุกรรม ความผิดปกติของกายวิภาคของไต เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย และเชื้อชาติ เป็นต้น และปัจจัยภายนอก (extrinsic factors) ได้แก่ การบริโภคอาหารและน้ำ ยา ภูมิอากาศ อาชีพ และความเครียด เป็นต้น [2] ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวจะส่งผลให้มีความผิดปกติทางเมแทบอลิก (metabolic abnormalities) [3] เช่น ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง (hyperoxaluria) ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง (hypercalciuria) ภาวะกรดยูริกในปัสสาวะสูง (hyperuricosuria) ภาวะฟอสเฟตในปัสสาวะสูง (hyperphosphaturia) ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia) ภาวะแมกนีเซียมในปัสสาวะต่ำ (hypomagnesiuria) ภาวะโพแทสเซียมในปัสสาวะต่ำ (hypokaliuria) และภาวะสมดุลของกรดต่างที่ผิดปกติ ความผิดปกติทางเมแทบอลิกเหล่านี้ส่งผลโดยตรงต่อการอิ่มตัวของสารก่อนิ่วในปัสสาวะจนเกิดภาวะอิ่มตัวยวดยิ่ง (supersaturation) และเหนี่ยวนำให้เกิดผลึกขึ้นในปัสสาวะ (crystaluria)

กลไกการเกิดนิ่วยอมรับกันว่า เกิดจากการอิ่มตัวยวดยิ่ง (supersaturation) และการตกผลึกของสารก่อนิ่วในปัสสาวะ องค์ประกอบของก้อนนิ่วส่วนใหญ่เป็นผลึกเกลือของสารต่างๆ ที่เป็นสารอินทรีย์ และยังพบสารประกอบอินทรีย์ที่ไม่เป็นผลึกอยู่รวมกันในก้อนนิ่วเรียก stone matrix หรือ organic matrix สารอินทรีย์เหล่านี้เป็นสารโมเลกุลใหญ่ (macromolecules) ส่วนใหญ่เป็นโปรตีน DNA และไขมัน ส่วนคาร์โบไฮเดรตพบได้ในปริมาณน้อย ซึ่งสารโมเลกุลใหญ่เหล่านี้เป็นสารที่พบได้ในระบบทางเดินปัสสาวะ ผลึกของสารอินทรีย์และสารอินทรีย์ต่างๆ ดังกล่าวสามารถรวมตัวกันจำนวนมากจนเกิดเป็นกลุ่มก้อนของผลึก ผลึกที่เกิดขึ้นกระตุ้นให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) และการอักเสบ (inflammation) ทำให้เซลล์บุท่อไตถูกทำลาย ซึ่งเป็นตำแหน่งให้ผลึกเกาะติดท่อไต (crystal retention) เมื่ออยู่ในภาวะนี้เรื้อรัง

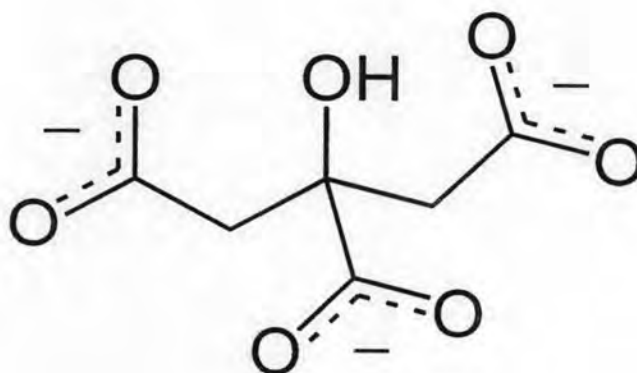
ผลึกจะรวมตัวกันมากขึ้น เจริญเป็นจุดศูนย์กลางของก้อนนิ่ว (stone nidus) และเจริญกลายเป็นก้อนนิ่วในที่สุด

ซีเทรตและภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำในโรคนิ่วไต

ภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิกที่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญมากที่สุด คือ ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูง และภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ เนื่องจากเป็นภาวะที่ส่งเสริมการรวมกลุ่มของผลึกนิ่วได้สูงกว่าภาวะอื่น [4] ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ คือภาวะที่ปริมาณการขับออกของซีเทรตในปัสสาวะนั้นน้อยกว่า 320 mg/day ในชาวตะวันตก สำหรับในการศึกษานี้ใช้ค่า cut off ที่ urinary citrate < 200 mg/day

Peres และคณะ [16] ศึกษาภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิกของคนในภาคตะวันตกของประเทศบราซิล พบว่าผู้ป่วยโรคนิ่วไตที่มีความผิดปกติทางเมแทบอลิกมีมากถึงร้อยละ 96.5 โดยพบผู้ป่วยโรคนิ่วไตที่มีปริมาณแคลเซียมในปัสสาวะสูง (hypercalciuria) ร้อยละ 38.8 ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia) ร้อยละ 29.6 และภาวะยูริกในปัสสาวะสูง (hyperuricosuria) ร้อยละ 21.6 Domrongkitchaiporn และคณะ [17] รายงานผลการวิจัยในผู้ป่วยนิ่วแคลเซียมไทยจำนวน 83 ราย พบภาวะ hypocitraturia (citrate < 300 mg/d หรือ citrate < 1.43 mmol/d) ร้อยละ 50.6 การศึกษาของ Yungjermchan และคณะ [5] ศึกษาในผู้ป่วยโรคนิ่วไตไทย จำนวน 34 ราย พบภาวะ hypocitraturia (< 250 mg/d), hypokaliuria, hyperuricosuria, hyperoxaluria และ hypercalciuria ร้อยละ 100, 79.4, 20.6, 8.8 และ 5.9 ตามลำดับ และเมื่อเร็วๆ นี้ Stitchantrakul และคณะ [18] ศึกษาในผู้ป่วยนิ่วแคลเซียม จำนวน 79 ราย พบความชุกของ hypocitraturia, hypercalciuria, low urinary volume, hyperuricosuria และ hyperoxaluria ร้อยละ 69.6, 15.2, 10.1, 7.2 และ 1.3 ตามลำดับ ข้อมูลวิจัยเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิกในผู้ป่วยไทย ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจาก ปริมาณสารยับยั้งการก่อนิ่วในปัสสาวะต่ำ โดยเฉพาะซีเทรต

ซีเทรต (รูปที่ 1) เป็นเกลือของกรดซิตริก มีสูตรเคมี $C_6H_8O_7$ มีโมเลกุลขนาดเล็ก น้ำหนักโมเลกุล 192 ดาลตัน องค์ประกอบทางเคมีของโมเลกุลของซีเทรตเป็นตัวกำหนดหน้าที่การทำงานและโครงสร้างทางธรรมชาติของซีเทรต โมเลกุลของซีเทรตประกอบด้วยหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group) 3 หมู่ (tricarboxylate) และมีหมู่ไฮดรอกซี 1 หมู่ (monohydroxy) มีค่า $pK_{a_1} = 2.9$, $pK_{a_2} = 4.3$, $pK_{a_3} = 5.6$ และเนื่องจากปัสสาวะในคนปกติมีค่า pH อยู่ในช่วง 6.5 ถึง 8.0 ดังนั้นซีเทรตในปัสสาวะจะอยู่ในรูปที่ไม่มีโปรตอนจับอยู่ และส่งผลให้มีประจุสุทธิส่วนใหญ่เท่ากับ -3

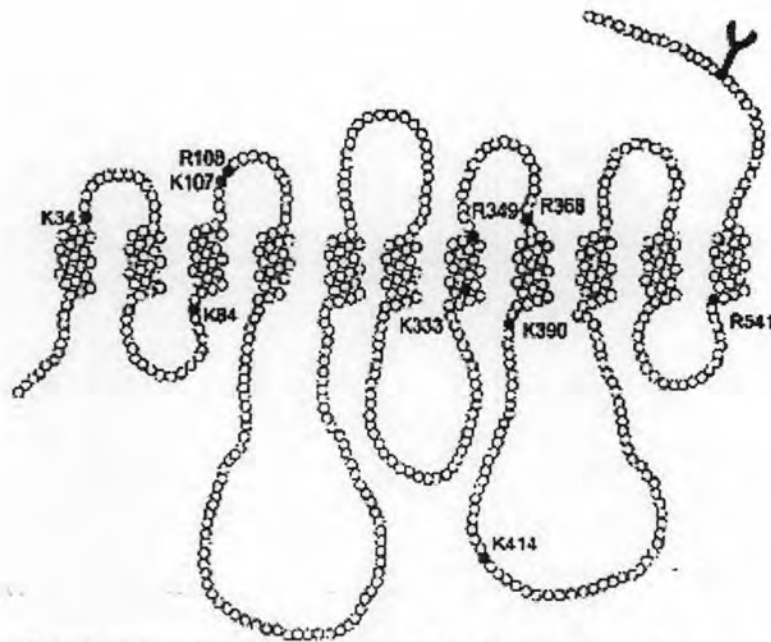


รูปที่ 1 โครงสร้างโมเลกุลของซิเทรต: MW = 192 ดาลตัน, COOH = 3 groups, OH = 1 group, pKa₁ = 2.9, pKa₂ = 4.3, pKa₃ = 5.6

ซิเทรตมีบทบาทสำคัญในเซลล์คือเป็นสารตัวกลางในวัฏจักรเครบส์ ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการสร้างและสลายสารอาหารภายในเซลล์ และเป็นบัฟเฟอร์ควบคุม pH ในเซลล์ของเซลล์บุท่อไต บทบาทนอกเซลล์ที่สำคัญของซิเทรต คือ ทำหน้าที่เป็นบัฟเฟอร์สำคัญควบคุม pH ของของเหลวนอกเซลล์ (extracellular fluid, ECF) ซิเทรตสามารถไปจับกับแคลเซียมด้วยแรงไอออนิกเพื่อป้องกันไม่ให้แคลเซียมจับกับออกซาเลตหรือฟอสเฟตแล้วตกผลึกในทางเดินปัสสาวะ และซิเทรตยังมีบทบาทเกี่ยวข้องกับแคลเซียมในการสร้างกระดูก

ในทางการแพทย์ พบว่ามีโรคหลายโรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระดับซิเทรตในเลือดและในปัสสาวะ ได้แก่ โรคนิ่วไต (nephrolithiasis) โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงเนื่องจากมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemic periodic paralyses) โรคที่ไตไม่สามารถทำปัสสาวะให้เป็นกรดเนื่องจากมีความผิดปกติของท่อไตส่วนปลาย (distal renal tubular acidosis) และในภาวะขาดอาหาร (starvation)

โปรตีนขนส่งซิเทรตในร่างกาย คือ sodium-dicarboxylate cotransporter (NaDC) มี 3 ชนิด ได้แก่ NaDC-1, NaDC-2 และ NaDC-3 โปรตีน NaDC-1 เป็นโปรตีนที่แทรกผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ พบมากในเซลล์บุท่อไตส่วนต้น (renal proximal tubular cell) อยู่บนผิวเซลล์ด้านที่สัมผัสกับปัสสาวะ (luminal side/ apical surface) ทำหน้าที่หลักในการขนส่งซิเทรตจากปัสสาวะเข้าสู่เซลล์บุท่อไต ยีน *NaDC-1* ในมนุษย์อยู่บนโครโมโซมที่ 17 ประกอบด้วย 12 exons ความยาวของ mRNA เท่ากับ 1952 เบส (NM_003984) ซึ่งแปลรหัสได้โปรตีนที่มีขนาด 593 กรดอะมิโน (รูปที่ 2) ส่วนยีน *NaDC-3* อยู่บนโครโมโซมที่ 20 แสดงออกในไต สมอง ตับ และรก ไม่พบข้อมูลยีน *NaDC-2* ของมนุษย์ใน GenBank แต่พบใน *Haloarcula marismortui* อยู่บนโครโมโซมที่ 2 ขนาดของ mRNA เท่ากับ 1617 เบส (NC_006397.1) แปลรหัสเป็นโปรตีนขนาด 539 กรดอะมิโน แสดงออกในเซลล์เยื่อหุ้มของลำไส้เล็ก [10]



รูปที่ 2 โครงสร้างสองมิติของโปรตีนขนส่ง NaDC-1 เป็น transmembrane protein มีจำนวนกรดอะมิโน 593 ตัว และมี 11 transdomains ปลาย N- และ C-terminus อยู่บน intracellular side และ extracellular side ตามลำดับ [19]

กลไกการเกิดภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำในผู้ป่วยโรคนี้วไตยังไม่ทราบแน่ชัด ในคนไทยภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดในผู้ป่วยโรคนี้วไตชนิดแคลเซียมออกซาเลต ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำมีสาเหตุมาจากทั้งปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม และปัจจัยทางพันธุกรรม [20, 21, 22, 23]

การดูดซึมซีเทรตจากอาหารที่ลำไส้ (dietary source) และซีเทรตจากเมแทบอลิซึมภายในร่างกาย (endogenous source) รวมกันเป็นซีเทรตทั้งหมดในเลือด ซึ่งจะถูกร่องผ่านไกลเมอรูลัสที่ไตได้อย่างอิสระ โดยจะถูกดูดกลับร้อยละ 65 - 90 ที่ renal proximal tubules เพื่อให้ในเมแทบอลิซึมของเซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cells) [8, 24]

การขับออกของซีเทรตถูกควบคุมโดยปัจจัยหลายๆ ปัจจัย ได้แก่ 1) ภาวะสมดุลกรด-เบส (เช่น renal tubular acidosis, การบริโภคโปรตีนปริมาณสูง, ท้องร่วง, การดูดซึมผิดปกติ, การออกกำลังกาย และการอดอาหาร) 2) การขาดโพแทสเซียม ซึ่งเมื่อเกิดภาวะกรดเกินหรือมีการขาดโพแทสเซียมจะทำให้มีการดูดกลับซีเทรตมากขึ้นทำให้การขับออกของซีเทรตลดลง 3) การขนส่งสารในวัฏจักรซีเทรตถูกรบกวน (เช่น สารพวกซัคซิเนต, มาเลต และฟิวมาเรต) 4) กระบวนการเมแทบอลิซึมถูกยับยั้ง (เช่น สารฟลูออโรซิเตรต, มาโลเนต, มาลีเอต) และ 5) การใช้ยารักษาโรคบางชนิด (เช่น acetazolamide) [25]

การดูดกลับของซิเตรต (citrate) เกิดขึ้นที่ renal proximal tubules โดยอาศัยโปรตีนขนส่ง sodium-dicarboxylate cotransporter-1 (NaDC-1) ทำหน้าที่ขนส่งซิเตรตในรูป citrate²⁻ เข้าเซลล์ร่วมกับโซเดียม (Na⁺) ในสัดส่วน 1 citrate²⁻ : 3 Na⁺ การศึกษาในหนูที่มีภาวะกรดเกิน (metabolic acidosis) พบว่ามีการแสดงออกของยีน NaDC-1 เพิ่มขึ้นและการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าโปรตีน NaDC-1 มีประสิทธิภาพการทำงานสูงขึ้น (increased activity) ในภาวะที่เป็นกรด [9] รายงานการศึกษาในหนูที่เป็นนิ่วร่วมกับภาวะซิเตรตในปัสสาวะต่ำ (hypocitrauric urolithic rats) พบระดับการแสดงออกของ NaDC-1 mRNA และ NaDC-1 protein สูงขึ้น เช่นเดียวกัน [10]

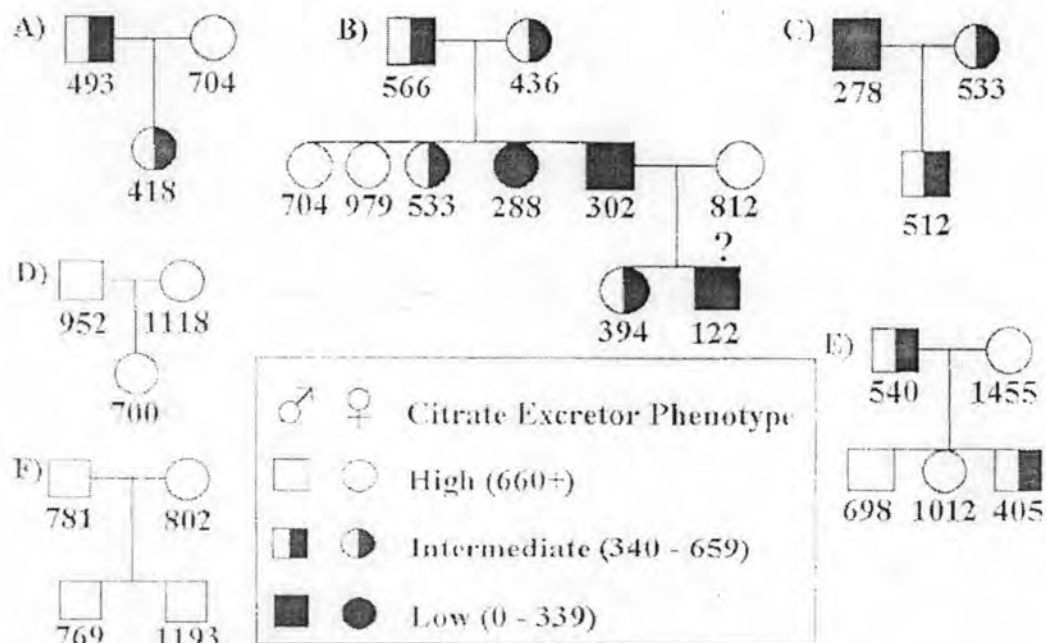
ภาวะซิเตรตในปัสสาวะต่ำ (hypocitratemia) พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคนิ่วไต ซึ่งภาวะดังกล่าวน่าจะเป็นผลมาจากภาวะกรดเกิน (metabolic acidosis) โดยกลไกอาจเกี่ยวข้องกับการสร้างและหลั่งกรด (H⁺) ออกมาในปัสสาวะมากเกินไป หรืออาจเป็นผลมาจากภาวะขาดโพแทสเซียม (hypokalemia) แล้วทำให้เกิดกรดเกินในเซลล์ (intracellular acidosis) ภาวะกรดในปัสสาวะจะทำให้ซิเตรตอยู่ในรูป citrate²⁻ และภาวะเป็นกรดในเซลล์จะกระตุ้นการทำงานของโปรตีน NaDC-1 จึงส่งผลให้มีการดูดกลับของซิเตรตสูงขึ้น [9] ซึ่งหลายงานวิจัยบ่งชี้ว่าการดูดกลับซิเตรตโดยโปรตีนขนส่ง NaDC-1 นี้จะเพิ่มขึ้นในภาวะกรดเกิน และจะลดลง (ทำให้มีระดับซิเตรตในปัสสาวะสูงขึ้น) ในภาวะด่างเกิน (alkalosis) หรือเมื่อได้รับสารที่เป็นเบส (alkali loading/feeding)

งานวิจัยของ Aruga และคณะ [9] ทดลองในหนูที่ทำให้หนูเกิดภาวะกรดเกิน พบการแสดงออกของโปรตีน NaDC-1 ที่ brush border membrane สูงขึ้น และปริมาณ NaDC-1 mRNA ใน renal cortical สูงขึ้นเช่นกัน อย่างไรก็ตามเมื่อหนูได้รับอาหารที่เป็นเบส (alkali feeding) ปริมาณของ NaDC-1 protein และ NaDC-1 mRNA ไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งสนับสนุนงานวิจัยของ Melnick และคณะ [26] ที่พบว่า chronic alkali ingestion ไม่มีผลต่อการทำงาน (activity) ของ NaDC-1 และ ATP citrate lyase

ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมและภาวะซิเตรตในปัสสาวะต่ำ

งานวิจัยของ Shah และคณะในปี 2005 [27] ศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมและอาหารที่มีผลต่อการขับออกของซิเตรตในผู้ป่วยโรคนิ่วไตและในคนปกติ (กลุ่มละ 101 คน) เปรียบเทียบผู้ป่วยนิ่วไตชนิดแคลเซียมออกซาเลต (ชาย:หญิง 68:33) กับคนปกติที่ไม่มีประวัติการเป็นโรคนิ่ว (ชาย:หญิง 54:47) แบ่งกลุ่มทดลองเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับอาหารตามสูตรของยี่ห้อ Ensure[®] (ไขมัน 11 กรัม, คอเลสเตอรอล 10 มิลลิกรัม, โพแทสเซียม 500 มิลลิกรัม, คาร์โบไฮเดรต 50 กรัม, ไฟเบอร์ 3 กรัม, น้ำตาล 22 กรัม, โปรตีน 13 กรัม และอื่นๆ รวมทั้งซิเตรต) ส่วนอีกกลุ่มเลือก

รับประทานอย่างอิสระ ผลการทดลองพบว่าคนที่เป็นส่วนใหญ่มักจะมีค่าการขับซีเทรตออกต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.0001$) และพบว่าผู้หญิงที่บริโภคอาหารตามสูตร Ensure[®] มีการขับซีเทรตออกมามากกว่าผู้ชายทั้งในผู้ป่วยโรคไตและคนปกติ ($P < 0.001$) งานวิจัยนี้ยังได้วิเคราะห์พงศาวลี (pedigree) ของ 6 ครอบครัวเพื่อศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรม [27] และเสนอว่าลักษณะการขับออกของซีเทรตในปัสสาวะ (mg/g Cr) สามารถจัดกลุ่มฟีโนไทป์ (phenotype) ได้ 3 แบบ ได้แก่ การขับออกของซีเทรตในปัสสาวะสูง (high) กลาง (intermediate) และต่ำ (low) ซึ่งจากการวิเคราะห์ชี้ว่าลักษณะการถ่ายทอดเข้ากันได้กับการถ่ายทอดแบบยีนเด่นร่วม (codominant pattern of inheritance) ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงพงศาวลีของครอบครัว 6 ครอบครัว และลักษณะการขับออกของซีเทรต ทุกครอบครัวแสดงให้เห็นความสัมพันธ์กับสมมติฐานที่ว่าฟีโนไทป์ของการขับออกของซีเทรต 3 ระดับ คือ ระดับต่ำ ระดับกลาง และระดับสูง และมีรูปแบบการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบเด่นร่วม (codominant pattern of inheritance) ยกเว้นในครอบครัว B พ่อมีการขับออกซีเทรตต่ำ และแม่มีการขับออกซีเทรตสูง หากเป็นไปตามการถ่ายทอดแบบ codominance ควรพบลูกชายที่ขับออกซีเทรตปานกลาง ครอบครัวนี้จึงไม่เข้าข่ายรูปแบบพันธุกรรมแบบเด่นร่วม แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยพบว่าพ่อมีความผิดปกติที่ไตแบบ medullary sponge kidney (MSK) ร่วมด้วย [27]

รายงานวิจัยของ Monga และคณะ [28] ศึกษาในแฝดแท้ที่ไม่มีประวัติเป็นนิ่วมาก่อนและ ไม่สูบบุหรี่ โดยควบคุมอาหารที่รับประทาน (พลังงาน 2,500 kcal, โซเดียม 170 mEq, แคลเซียม 1,000 mg และโปรตีนจากสัตว์ 0.8 gm/kg) แต่ไม่มีการควบคุมการบริโภคน้ำดื่ม เป็นเวลา 5 วัน แล้ววัดค่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ผลการทดลองพบว่าเมแทบอลิซึมที่วัดได้ในปัสสาวะของแฝดแท้แต่ละคู่มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยเมแทบอลิซึมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดนิ่วชนิดแคลเซียมออกซาเลต ได้แก่ แคลเซียม ออกซาเลต และซีเทรต ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นปริมาณการขับออกของสารเมแทบอลิซึมในร่างกายมีความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะการขับออกของแคลเซียม ออกซาเลต และซีเทรต ซึ่งมีค่า heritability coefficient (%) เท่ากับร้อยละ 94, 94 และ 95 ตามลำดับ ซึ่งบ่งชี้ว่าพันธุกรรมมีอิทธิพลสูงมากต่อการขับออกของสารดังกล่าว [28]

การศึกษาของ Okamoto และคณะ [11] ตรวจสอบ single nucleotide polymorphism (SNP) ใน exon 12 ของยีน *NaDC-1* (I550V, SNP ที่ทำให้กรดอะมิโนตัวที่ 550 ในโปรตีน *NaDC-1* เปลี่ยนแปลงจากไอโซลิวซีนเป็นวาเลอีน) ในผู้ป่วยโรคนิ่วไต 105 ราย และในคนปกติ 107 ราย คณะวิจัยดังกล่าวได้จำแนกความหลากหลายทางพันธุกรรมเป็นอัลลีล B (I allele) กับอัลลีล b (V allele) ความถี่ของอัลลีล B (0.591 vs. 0.556) และอัลลีล b (0.409 vs. 0.444) ระหว่างผู้ป่วยโรคนิ่วไตกับคนปกติไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าฟีโนไทป์ BB สัมพันธ์กับระดับซีเทรตต่ำในปัสสาวะทั้งในกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไตและคนปกติ งานวิจัยนี้สรุปว่า allele ของ I550V polymorphism ในยีน *NaDC-1* สัมพันธ์กับการขับออกที่ลดลงของซีเทรตในปัสสาวะ ซึ่งจะส่งผลต่อการเกิดภาวะ hypocitraturia และเสี่ยงต่อการเกิดโรคนิ่วไต

ผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมและระดับการแสดงออกของยีน *NaDC-1* น่าจะสัมพันธ์กับภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำและความเสี่ยงต่อโรคนิ่วไต โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *NaDC-1* ที่สัมพันธ์กับภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำในผู้ป่วยโรคนิ่วไตไทย รวมทั้งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับการแสดงออกของ *NaDC-1* mRNA ในเนื้อเยื่อไตของผู้ป่วยโรคนิ่วไตกับระดับการขับออกของซีเทรตในปัสสาวะ ผลการศึกษาอาจทำให้ทราบปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมของภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ ที่สามารถประยุกต์ใช้ในอนาคตได้ นอกจากนี้ข้อมูลวิจัยที่ได้จะทำให้ทราบกลไกการเกิดภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำในโรคนิ่วไตมากยิ่งขึ้น