



περασβεστιουρία νεφρολιθίαση

Ελένη Πανταζή

Ενδοκρινολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Β΄ Ενδοκρινολογικού τμήματος, “Νοσοκομείο Αλεξάνδρα”

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Υπερασβεστιουρία
2. Νεφρολιθίαση εισαγωγή
3. Μηχανισμός δημιουργίας λίθων
4. Παράγοντες κινδύνου
5. Επίπτωση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου για σχηματισμό λίθων ασβεστίου
6. Παθοφυσιολογία νεφρολιθίασης
7. Κλινική εικόνα
8. Διάγνωση
9. Θεραπεία υποτροπιάζουσας νεφρολιθίασης
10. Βιβλιογραφία
11. Ερωτήσεις

ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΟΥΡΙΑ

Μία αύξηση στην απέκκριση Ca με τα ούρα, χωρίς ή με άλλους παράγοντες κινδύνου παρατηρείται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% στους ανθρώπους με ιδιοπαθείς λίθους Ca. Υπάρχουν τρεις μορφές ιδιοπαθούς υπερασβεστιουρίας (15,16):

- Απορροφητική υπερασβεστιουρία, στην οποία υπάρχει μια αύξηση στην εντερική απορρόφηση του Ca· αυτή είναι η πιο συνηθισμένη μορφή. Υπάρχουν δύο μορφές απορροφητικής υπερασβεστιουρίας, ο τύπος I, η εξαρτώμενη από την βιταμίνη D, που οφείλεται σε υπερπαραγωγή καλσιτριόλης (1,25-OH₂ D₃) ή υπερευαισθησία στη δράση της και ο τύπος II που δεν εξαρτάται από την βιταμίνη D και αποδίδεται σε πρωτοπαθή νησιδική ανωμαλία απορροφήσεως του Ca.
- Υπερασβεστιουρία νηστείας, στην οποία το αυξημένο Ca προέρχεται από τα οστά.
- Νεφρική υπερασβεστιουρία, κατά την οποία υπάρχει ένα ελάττωμα στην νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση του Ca.

Η κλινική και παθογενετική σημασία αυτής της ταξινόμησης δεν είναι σαφής.

Όταν δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ο μηχανισμός και η αιτία της υπερασβεστιουρίας ονομάζεται **ιδιοπαθής**.

Η υπερασβεστιουρία μερικές φορές μπορεί να οφείλεται σε διάφορα νοσήματα και ονομάζεται **δευτεροπαθής**. **Δευτεροπαθής υπερασβεστιουρία** απαντάται σε διάφορα νοσήματα όπως, σαρκοείδωση και άλλα κοκκιοματώδη νοσήματα όπως φυματίωση, δηλητηρίαση με βιταμίνη D, ακινητοποίηση, υπερθυρεοειδισμό, νόσο Paget, κακοήθειες, νόσο Cushing, περίσσεια γλυκοκορτικοειδών και στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός απαντάται σε ποσοστό 5% των ασθενών με λίθους Ca, στην πλειοψηφία γυναίκες.

Η αυξημένη απορρόφηση Ca λόγω διέγερσης της σύνθεσης της καλσιτριόλης από την PTH επιτείνει την υπερασβεστιουρία.

Η ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία κληρονομείται συχνά σαν κυρίαρχος αυτοσωματικός χαρακτήρας και μπορεί να οφείλεται σε ένα ελάττωμα γονιδιακό, που είναι τοποθετημένο στη χρωμοσωματική περιοχή 1q23-q24. Συνήθως συνοδεύεται από μικρή ή μέτρια αύξηση στα επίπεδα πλάσματος της καλσιτριόλης (3, 17,18).

Υψηλά επίπεδα καλσιτριόλης μπορεί να αυξήσουν την απέκκριση του Ca, αφ' ενός αυξάνοντας την εντερική απορρόφηση του Ca (απορροφητική υπερασβεστιουρία) και αφ' ετέρου να προκαλέσουν οστική απορρόφηση (υπερασβεστιουρία νηστείας) (19). Το τελευταίο γεγονός έχει ενδιαφέρουσες κλινικές εφαρμογές, αφού ελαττώνοντας την πρόσληψη Ca μπορεί να οδηγήσει σε επιμένουσα υπερασβεστιουρία και αρνητικό ισοζύγιο Ca, με το απολεσθέν Ca προερχόμενο από τα οστά. Εάν αυτό παραταθεί, το αρνητικό ισοζύγιο Ca μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπενία (17, 20, 21). Αυτό μπορεί να είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον, αφού μερικοί μη θεραπευόμενοι ασθενείς με υπερασβεστιουρία, έχουν ήδη μειωμένη

οστική πυκνότητα που οφείλεται πιθανόν σε αυξημένη οστική απορρόφηση (17). Οι υπεύθυνοι παράγοντες για την αύξηση των επιπέδων της καλσιτριόλης στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Έχει προταθεί ότι η διαφυγή P με τα ούρα, μπορεί να είναι το πρωτοπαθές ελάττωμα (22), που οδηγεί σε μια μέτρια ελάττωση της συγκέντρωσης του P του πλάσματος, που θα μπορούσε να διεγείρει τη σύνθεση της καλσιτριόλης. Η υποφωσφαταιμία έχει επίσης άλλες επιδράσεις που μπορούν να προκαλέσουν το σχηματισμό λίθων, όπως οστική απορρόφηση και μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση Ca (23).

Ορισμένα πειραματικά δεδομένα υπονοούν ότι μια ποικιλία υποδοχέα της βιταμίνης D που είναι υπερευαίσθητη σε σχετικά χαμηλά επίπεδα καλσιτριόλης, μπορεί να ευθύνεται για ορισμένες μορφές υπερασβεστιουρίας. Ένας τέτοιος μηχανισμός φαίνεται ότι ενέχεται για την υπερασβεστιουρία και την επίπτωση ενός τουλάχιστον επεισοδίου λιθίασης, που έχει περιγραφεί σε αρκετούς Γαλλο-Καναδούς (24).

Η διάγνωση της ιδιοπαθούς υπερασβεστιουρίας τίθεται με επίπεδα Ca ούρων 24ώρου μεγαλύτερα από 300mg για τους άντρες και 250mg για τις γυναίκες και φυσιολογικά επίπεδα Ca ορού, απουσία άλλων υπερασβεστιουρικών καταστάσεων (δευτεροπαθής υπερασβεστιουρία).

ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρολιθίαση είναι ένα σχετικά συνηθισμένο πρόβλημα. Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν ότι 12% των ανδρών και 5% των γυναικών θα παρουσιάσουν ένα συμπτωματικό λίθο έως την ηλικία των 70 ετών (1).

Στις ΗΠΑ η επίπτωση της νεφρολιθίασεως έχει αυξηθεί. Σε μία μεγάλη μελέτη η επίπτωσή της έχει αυξηθεί από 3.8% κατά την περίοδο μεταξύ των ετών 1976 και 1980 σε 5.2% μεταξύ των ετών 1988 και 1994 (2).

Οι νεφρικοί λίθοι γενικώς αποτελούνται από ποικίλης συστάσεως κρυστάλλους εμπειδωμένων μέσα σε πρωτεϊνικό στρώμα. Σχηματίζονται στις επιφάνειες των νεφρικών θηλών ή μέσα στα ουροφόρα σωληνάκια. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφρολιθίασης είναι παρόμοιες, παρόλο που η διαταραχή είναι ετερογενής, τόσο όσον αφορά τη σύνθεση των λίθων, όσο και την αιτιολογία. Λίθοι της ίδιας χημικής σύνθεσης μπορεί να οφείλονται σε διαφορετικές διαταραχές, όπως μεταβολικές, ανατομικές και διατροφικές. Περίπου 80% των ασθενών με νεφρολιθίαση έχουν λίθους από ασβέστιο (Ca), οι περισσότεροι από τους οποίους περιέχουν οξαλικό Ca ή λιγότερο συχνά φωσφορικό Ca (1,3). Όταν αποτελούνται από ένα μόνο στοιχείο ονομάζονται **αμιγείς**, ενώ όταν αποτελούνται από συνδυασμό διαφόρων στοιχείων ονομάζονται **μικτοί**. Οι λίθοι Ca είναι συνήθως μικροί έως 1 εκατοστό, σκληροί, ακτινοσκιεροί και υποτροπιάζουν συχνά.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΛΙΘΩΝ

Λίθοι είναι πιθανότερο να εμφανισθούν, όταν ένας ή περισσότεροι παράγοντες υπάρχουν, οι οποίοι οδηγούν διαδοχικά σε υπερκορεσμό των ούρων σε κάποια υλικά. Αυτός ο υπερκορεσμός πυροδοτεί μια διαδικασία, η οποία ξεκινά με σχηματισμό ενός κρυσταλλικού πυρήνα και ακολουθεί μετατροπή του σε λίθο, μέσω αύξησης και πολλαπλασιασμού των κρυστάλλων, καθώς και αλληλεπίδρασης μεταξύ τους.

Υγιείς άνθρωποι είναι δυνατόν να εκκρίνουν μικροσκοπικούς πυρήνες κρυστάλλων. Αυτό το φαινόμενο επιταχύνεται σε αυτούς που έχουν τάση για σχηματισμό λίθων, οι οποίοι εκκρίνουν μεγαλύτερους κρυστάλλους και είναι πιθανότερο να έχουν κρυστάλλους από οξαλικό Ca στα ούρα (4). Ένας παράγων που μπορεί να συμβάλλει στο σχηματισμό διαφόρων λίθων, είναι το pH των ούρων. Πολλοί άνθρωποι εκκρίνουν όξινα ούρα το μεγαλύτερο διάστημα της ημέρας. Αυτό μειώνει τη διαλυτότητα του ουρικού οξέος, προάγοντας το σχηματισμό κρυστάλλων του, που οδηγούν σε λίθους Ca δρώντας σαν ετερογενής πυρήνας. Δεν είναι σαφές, πώς οι κρύσταλλοι που σχηματίζονται στα σωληνάκια γίνονται λίθοι και δεν απομακρύνονται αυτόματα από το νεφρό δια μέσου των ούρων, αλλά παραμένουν μέσα σε αυτόν και μεγαλώνουν, δημιουργώντας τελικά σημαντικούς λίθους.

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο. Η επικρατέστερη αναφέρει ότι οι νεοσχηματιζόμενοι κρυσταλλικοί πυρήνες, παγιδεύονται στο εσωτερικό κυττάρων ή ότι βρίσκονται μεταξύ των κυττάρων του επιθηλίου των νεφρικών σωληναρίων. Αυτό εμποδίζει την αυτόματη αποβολή τους με τα ούρα και τελικά μεγαλώνουν σε μέγεθος, δημιουργώντας λίθους (5,6). Η παγίδευση των κρυσταλλικών πυρήνων γίνεται σε θέσεις τραυματισμού του ενδοθηλίου, που μπορεί να προήλθε από τους ίδιους τους κρυστάλλους. Από την άλλη πλευρά, λίθοι από φωσφορικό Ca σχηματίζονται σε σχετικά αλκαλικά ούρα, ενώ λίθοι από οξαλικό Ca δεν εξαρτώνται από το pH. Μια άλλη πιθανότητα είναι ο σχηματισμός μιας φωλιάς από κρυστάλλους από ένα βακτηρίδιο, το νανοβακτηρίδιο, που βρίσκεται συχνά σε νεφρόλιθους (ανεξάρτητα από τη σύνθεση του λίθου) (7,8). Μεταξύ 72 νεφρολίθων που εξετάστηκαν, το 97% ήταν θετικοί (+) για νανοβακτήρια (8).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι κυριότεροι παράγοντες που προδιαθέτουν σε σχηματισμό λίθων Ca είναι μεταβολικοί, ανατομικοί και διαιτητικοί (9,10). Η υπερασβεστιουρία και **υπερουριζουρία** μπορεί να προκαλέσουν αιματουρία χωρίς να υπάρχει λίθος. Η αιματουρία σε αυτή την περίπτωση προκύπτει από τοπικό τραυματισμό ιστών, που προκαλείται από μικρές αθροίσεις κρυστάλλων.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΛΙΘΩΝ Ca

Ο βαθμός με τον οποίο οι αναφερόμενοι παράγοντες κινδύνου συνεισφέρουν στον σχη-

ματισμό λίθων, ποικίλλει σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Σε μια μελέτη 1270 ασθενών οι οποίοι έπασχαν από “υποτροπιάζουσα” νεφρολιθίαση στο Texas, βρέθηκε η ακόλουθη κατανομή (11). Πολλοί ασθενείς είχαν περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου:

- Υπερασβεστιουρία: 61%, συμπεριλαμβάνονταν και μερικοί ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.
- Υπερικοξουρικοί λίθοι Ca: 36%
- Τάση για υπερουριχαιμία: 10%· αυτοί οι ασθενείς είχαν φυσιολογική έκκριση ουρικού οξέος, αλλά ελαττωμένο pH ούρων και ανέπτυσσαν ή λίθους Ca ή λίθους από ουρικό οξύ.
- Υποκιτρουρία: 28% ιδιοπαθής και 3.3% οφειλόμενη στον τύπο 1 (άπω) νεφρική σωληναριακή οξέωση ή χρόνια διάρροια.
- Υπεροξαλουρία: 8%, περιλαμβάνονται εντερικές και πρωτοπαθείς μορφές και κυρίως αυξημένη πρόσληψη οξαλικών.
- Ελαττωμένος όγκος ούρων (<1 lt ημερησίως): 15%

Άπω νεφρική σωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ)

Σ' αυτήν την κατάσταση το ελάττωμα εντοπίζεται στον άπω νεφρώνα, η οποία δεν μπορεί να απεκκρίνει στα ούρα την απαιτούμενη ποσότητα ιόντων H^+ , ώστε να υπάρχει η σωστή διαφορά στο pH μεταξύ ούρων και αίματος. Έτσι προκύπτουν ούρα με υψηλό pH και υπερχλωραιμική οξέωση. Η οξέωση μειώνει την απέκκριση κιτρικών στα ούρα, ενώ αυξάνει την απέκκριση Ca. Επομένως παρατηρούνται:

- ✓ Υπερασβεστιουρία
- ✓ Υποκιτρουρία
- ✓ Αλκαλικό pH ούρων

Η διάγνωση τίθεται με τη δοκιμασία χορήγησης χλωριούχου αμμωνίου, οπότε το pH των ούρων δεν πέφτει κάτω από 5.5 σε άπω νεφρική σωληναριακή οξέωση. Σε πολλούς ασθενείς δεν παρατηρείται μεταβολική οξέωση, παρά την αδυναμία τους να οξινοποιήσουν τα ούρα. Αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται σαν ατελής ΝΣΟ. Αυτοί οι ασθενείς αποβάλλουν οξύ στα ούρα με την μορφή αμμωνίου και έτσι αποτρέπεται η συστηματική οξέωση. Και σ' αυτούς στη δοκιμασία φόρτισης με NH_4Cl από του στόματος, το pH ούρων παραμένει μεγαλύτερο από 5.5.

Άλλοι τύποι από λίθους είναι λιγότερο συχνοί

- Λίθοι από στρουβίτη: 6%
- Λίθοι από κυστίνη: 0.9%
- Δύσκολα να ταξινομηθούν λόγω οριακά παθολογικά τιμών: 3.5%
- Όχι μεταβολική διαταραχή: 4%

Άλλη εργασία αναφέρει την συχνότητα αυτών των βιοχημικών διαταραχών σε ανθρώπους με νεφρολιθίαση και σε υγιείς ανθρώπους (12)

- Υπερασβεστιουρία :45% έναντι 7%
- Υπερικοξουρία :17% και στις δύο ομάδες
- Υποκιτρουρία :27% έναντι 9%
- Υπεροξαλουρία :21% έναντι 6%

Κρυσταλλουρία και νεφρολιθίαση

Αν και ο σχηματισμός κρυστάλλων είναι βασικό βήμα για τον σχηματισμό λίθων, πιθανότατα δεν είναι το καθοριστικό βήμα (13,14). Κρυσταλλουρία απαντάται πιο συχνά από την νεφρολιθίαση. Ουσίες που εμποδίζουν την αύξηση και συσσώρευση των κρυστάλλων βρίσκονται στα ούρα και είναι οι εξής:

- Το κιτρικό ανιόν, το οποίο δεσμεύει το Ca των ούρων, σχηματίζοντας διαλυτό προϊόν.
- Η θειϊκή χονδροϊτίνη, που δρα ανάλογα.
- Το ανόργανο πυροφωσφορικό, το οποίο αναστέλλει την αύξηση κυρίως κρυστάλλων φωσφορικού Ca.
- Το μαγνήσιο (Mg) το οποίο δεσμεύει το οξαλικό των ούρων σχηματίζοντας διαλυτό σύμπλεγμα με αυτό.

Αυτές οι ουσίες (αναστολείς) έχουν σχέση με τους λίθους οξαλικού και φωσφορικού Ca, αλλά δεν επηρεάζουν τους λίθους ουρικού οξέος, κυστίνης ή στρουβίτη.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗΣ

Οι παρακάτω διαταραχές συμβάλλουν στην πρόκληση νεφρολιθιάσεων:

- Υπερασβεστιουρία: οδηγεί σε σχηματισμό λίθων Ca διότι αυξάνει τον κορεσμό των ούρων σε άλατα Ca (οξαλικό, φωσφορικό), δεσμεύει και απενεργοποιεί τους αναστολείς κρυσταλλοποίησης των αλάτων Ca στα ούρα (κιτρικά, θειϊκή χονδροϊτίνη).
- Υπερικοξουρία: συχνόι οι λίθοι, όχι μόνο ουρικού οξέος αλλά και οξαλικού και φωσφορικού Ca διότι αυξάνει τον κορεσμό των ούρων σε ουρικό μονονάτριο, που οδηγεί σε σχηματισμό λίθων Ca χρησιμεύοντας σαν ετερογενής πυρήνας για την κατακρήμνιση οξαλικού και φωσφορικού Ca. Μειώνει την δραστηριότητα των αναστολέων κρυσταλλοποίησης.
- Υπεροξαλουρία: αυξάνει τον κορεσμό των ούρων σε οξαλικό Ca.
- Υποκιτρουρία: το κιτρικό ανιόν είναι αναστολέας σχηματισμού λίθων.
 - ✓ Μειώνει τον κορεσμό των ούρων σε φωσφορικό και οξαλικό Ca, σχηματίζοντας διαλυτό σύμπλεγμα με το Ca των ούρων.
 - ✓ Αναστέλλει την αύξηση των κρυστάλλων φωσφορικού και λιγότερο οξαλικού Ca.
 - ✓ Εμποδίζει την συσσώρευση προσχηματισμένων κρυστάλλων οξαλικού Ca.

- ✓ Αναστέλλει τον αυτόματο σχηματισμό πυρήνων οξαλικού Ca.
- Κυστινουρία: Η κυστίνη είναι ελάχιστα διαλυτή στα ούρα. Η διαλυτότητά της αυξάνει σε αυξημένο pH και από ηλεκτρολύτες και μακρομόρια. Λίθοι κυστίνης σχηματίζονται όταν η συγκέντρωσή της στα ούρα υπερβαίνει τη διαλυτότητά της.
- Υπομαγνησιουρία: Αυξάνει τον κορεσμό των ούρων σε οξαλικό Ca λόγω μειωμένης σύνδεσης του οξαλικού των ούρων με το Mg.
- Μειωμένος όγκος ούρων: Αυξάνει τον κορεσμό των ούρων σε άλατα που προκαλούν σχηματισμό λίθων, μέσω αύξησης της συγκέντρωσης των ιόντων τους. Έτσι ακόμα και σε φυσιολογική νεφρική απέκκριση συστατικών που δημιουργούν λίθους, η μείωση του ποσού των ούρων οδηγεί σε υπερκορεσμό τους και νεφρολιθίαση (υποδιπλασιασμός του ποσού των ούρων τετραπλασιάζει τον κορεσμό τους).
- Μεταβολές του pH των ούρων:
 - Όξινο pH < 5.5 προδιαθέτει σε σχηματισμό λίθων ουρικού οξέος αλλά και Ca. Το χαμηλό pH:
 - ✓ μειώνει τη διαλυτότητα του ουρικού οξέος προάγοντας το σχηματισμό κρυστάλλων του, που οδηγούν και σε λίθο οξαλικού Ca δρώντας σαν ετερογενής πυρήνας.
 - ✓ Δεσμεύει και αδρανοποιεί μακρομοριακούς αναστολείς σχηματισμού λίθων.
 - Αντίθετα το υψηλό (αλκαλικό) pH ευνοεί τον σχηματισμό λίθων φωσφορικού Ca, διότι αυξάνει τον κορεσμό των ούρων σε φωσφορικό Ca και την κρυστάλλοποίηση του.
 - Αν συνυπάρχει υψηλή συγκέντρωση ιόντων αμμωνίου, αυξάνεται και ο κορεσμός σε εναμμόνιο φωσφορικό Mg και ευνοείται ο σχηματισμός λίθων στρουβίτη.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι λίθοι συχνά είναι ασυμπτωματικοί και αποκαλύπτονται τυχαία σε ακτινολογικό έλεγχο για άλλο λόγο. Με την πάροδο του χρόνου μπορεί να κατέλθουν τραυματίζοντας ή αποφράσσοντας τους ουρητήρες ή την ουρητηροπυελική συμβολή και να προκαλέσουν κωλικό, αιματουρία, κρυσταλλουρία, λοίμωξη του ουροποιητικού, απόφραξη με επάκολουθη νεφρική βλάβη και νεφροσβέσωση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Η διερεύνηση της νεφρολιθιάσεως περιλαμβάνει:
 - Τρεις συλλογές ούρων 24ώρου, ενώ ο ασθενής διατρέφεται κανονικά.
 - Τρία αντίστοιχα δείγματα αίματος μεταξύ 8 και 9 πμ.
- Προσδιορίζονται στα ούρα: Ca, φωσφόρος (P), Mg, Na, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, οξαλικό, κιτρικό, pH και όγκος ούρων 24ώρου.
- Στο πλάσμα: Ca, P, ηλεκτρολύτες (Na, K, HCO₃), κρεατινίνη, ουρικό οξύ.
- Κάποιες μετρήσεις μπορεί να επαναληφθούν μετά από εφαρμογή περιοριστικής δίαι-

τας ώστε να μειωθεί η συμβολή διαιτητικών παραγόντων.

Η διαφοροδιάγνωση του τύπου της υπερασβεστιουρίας, μπορεί να απαιτήσει προσδιορισμό:

- Ca ούρων νηστείας (για να μετρηθεί η νεφρική απώλεια Ca).
- Ασβεστιουρικής απάντησης στην από του στόματος φόρτιση με Ca (για έμμεση μέτρηση της εντερικής απορρόφησης του Ca).
- Επιπέδων παραθορμόνης (PTH) ορού.

Επίσης στη διάγνωση μπορεί να βοηθήσει:

- Ποιοτικός προσδιορισμός κυστίνης στα ούρα.
- Προσδιορισμός καλσιτριόλης στο αίμα.
- Καλλιέργεια ούρων.
- Ακτινολογικός έλεγχος των λίθων και ενδοφλέβια πυελογραφία.
- Ανάλυση της σύνθεσης των λίθων εάν αυτό είναι δυνατό.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗΣ

Ασθενείς με συμπτωματικούς νεφρικούς ή ουρητηρικούς λίθους που δεν υποχωρούν αυτόματα, γενικά χρειάζονται αφαίρεση του λίθου με λιθοτριψία ή άλλους τρόπους. Σε αντίθεση, χρόνια προφύλαξη για αποφυγή σχηματισμού λίθου Ca (οι οποίοι συνήθως αποτελούνται από οξαλικό Ca), συνίσταται σε ελάττωση της συγκεντρώσεως του Ca και των οξαλικών και στην αύξηση της συγκεντρώσεως των αναστολέων του σχηματισμού λίθων, όπως είναι το κιτρικό. Για την επίτευξη αυτών των στόχων χρειάζεται διαιτητική παρέμβαση και χορήγηση κατάλληλων φαρμάκων. Η φαρμακευτική θεραπεία συνήθως περιορίζεται στην υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση, όπου περιλαμβάνονται ασθενείς με περισσότερους από ένα λίθους. Αυτοί με ένα μόνο λίθο, ενθαρρύνονται να αυξήσουν την πρόσληψη υγρών και να εξετάζονται κατά διαστήματα (συνήθως με υπερηχογράφημα νεφρών) για νέο σχηματισμό λίθου. Η απάντηση στη διαιτητική ή με φάρμακα θεραπεία ελέγχεται με επανειλημμένες 24ωρες συλλογές ούρων, όπως και στην αρχική εκτίμηση των ασθενών με νεφρολιθίαση. Ο σκοπός της θεραπείας είναι να αντιστραφούν οι αρχικές διαταραχές (πχ. χαμηλός όγκος ούρων, υπερασβεστιουρία, υπεριοξουρία, υποκιτρουρία). Χρήσιμο είναι να γίνονται δύο 24ωρες συλλογές ούρων σε 6-8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν τα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά, επαναλαμβάνεται η 24ωρη συλλογή των ούρων ανά έτος (1). Εάν οι βιοχημικές ανωμαλίες παραμένουν, χρειάζεται επιπλέον θεραπεία. Είναι ενδιαφέρον να τονίσουμε, ότι ο υπερκορεσμός των ούρων πρέπει να αποκατασταθεί, όχι απλά η συγκέντρωση ενός συστατικού (όπως πχ το ασβέστιο). Ο υπερκορεσμός μπορεί να υπολογισθεί από 24ωρη συλλογή ούρων σε εξειδικευμένα εργαστήρια. Κάτι άλλο που θα πρέπει να ελέγχεται με περιοδικό υπερηχογράφημα, είναι αν νέοι λίθοι έχουν σχηματιστεί ή παλαιότεροι λίθοι έχουν

αυξηθεί σε μέγεθος. Υπερηχογράφημα πρέπει να γίνεται ετησίως και αν αυτό είναι αρνητικό, κάθε 2-4 χρόνια μετά.

Διαιτητική παρέμβαση

Από διαιτητική άποψη η αύξηση της πρόσληψης υγρών, τουλάχιστον δύο λίτρων ημερησίως (καλλίτερα να υπάρχει και λήψη υγρών το βράδυ), αυξάνει το ποσό των ούρων που αποβάλλονται και ελαττώνει τη συγκέντρωση διαφόρων αλάτων στα ούρα. Και οι δύο αυτές μεταβολές προστατεύουν από το σχηματισμό λίθων. Ο τύπος των υγρών είναι επίσης σημαντικός. Υπάρχει ένδειξη ότι λήψη περισσότερων από ενός λίτρου την εβδομάδα μαλακών ποτών που περιέχουν φωσφορικό οξύ σαν οξειδωτικό παράγοντα, μπορεί να συνδέεται με 15% υψηλότερο ποσοστό υποτροπής σε 3 έτη, από τη λήψη άλλων υγρών (6). Πώς αυτό συμβαίνει, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο, αλλά το ελαττωμένο οξύ μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη έκκριση Ca και ουρικού οξέος και λιγότερο έκκριση του αναστολέα του κιτρικού (25,26). Χυμός γκρέιπ φρουτ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο του σχηματισμού λίθων (7). Η κατανάλωση ενός μπουκαλιού μπύρας ημερησίως ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρολιθίασης κατά 40% (9).

Ελαττωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών: Ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην έκκριση του Ca, του ουρικού οξέος και του κιτρικού από τα ούρα, προκαλεί η υψηλή σε πρωτεΐνες δίαιτα, αφού ο μεταβολισμός των περιεχόντων θείο αμινοξέων, αυξάνει το ημερήσιο ποσό οξέος με την παραγωγήθειϊκού οξέος. Ζωϊκές πρωτεΐνες είναι πιθανότερο να προκαλούν αυτό το αποτέλεσμα, παρά φυτικές πρωτεΐνες αφού περιέχουν περισσότερο θείο και επομένως παράγουν περισσότερο οξύ (25). Έτσι, ελαττώνοντας την πρόσληψη των πρωτεϊνών σε ποσότητα περίπου 1gr/kg ημερησίως, προκαλούνται ευνοϊκές μεταβολές στα ούρα (2). Αν και δεν έχει αποδειχθεί ότι αυτό ελαττώνει την επίπτωση της νεφρολιθίασης, μια υψηλή σε πρωτεΐνη δίαιτα είναι ένας παράγων κινδύνου για νεφρολιθίαση (10).

Περιορισμός προσλήψεως νατρίου: Το Ca επαναρροφάται παθητικά στο εγγύς σωληνάριο κάτω από το επιθυμητό επίπεδο συγκεντρώσεως, που δημιουργείται από την επαναρρόφηση το νατρίου και του νερού. Έτσι, χαμηλό Na στη δίαιτα (80-100 meq/ημερησίως) μπορεί να αυξήσει την εγγύς επαναρρόφηση του Na και του Ca, οδηγώντας σε ελάττωση της απεκκρίσεως του Ca.

Πρόσληψη Ca: Αν και η υπερασβεστιουρία είναι σύνηθες πρόβλημα νεφρολιθίασης, περιορισμός Ca δε συνιστάται. Η ελάττωση στο ελεύθερο εντερικό Ca, οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση διαιτητικών οξαλικών και αυξάνει την έκκριση οξαλικών, αφού λιγότερο αδιάλυτο οξαλικό Ca σχηματίζεται στον εντερικό αυλό. Το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι αυξημένος κορεσμός των ούρων σε οξαλικό Ca και τάση για νεφρολιθίαση. Επιπλέον με τον αυξημένο κίνδυνο για σχηματισμό λίθων, χαμηλή σε Ca δίαιτα μπορεί να έχει και άλλη δυσάρεστη επίπτωση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία? την απώλεια Ca από τα οστά και τους νεφρούς και την ανάπτυξη αρνητικού ισοζυγίου Ca (27). Αυτή η

επιπλέον απώλεια Ca μπορεί να επιδεινώσει την ήδη μειωμένη οστική μάζα σε μερικούς από αυτούς τους ασθενείς, μια επιπλοκή που μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη οστική απορρόφηση (27).

Θεραπεία με φάρμακα

Θεραπεία με φάρμακα ενδείκνυται όταν η λιθίαση παραμένει ενεργός (όπως φαίνεται από το σχηματισμό νέων λίθων, αύξηση του μεγέθους των παλαιών λίθων ή ψαμμίαση), παρά τις διαιτητικές προσαρμογές άνω των 6 μηνών. Ο σκοπός της θεραπείας είναι να προλάβει περαιτέρω καθίζηση οξαλικού Ca. Διάλυση λίθων Ca που ήδη υπάρχουν είναι αδύνατη (σε σύγκριση με λίθους από ουρικό οξύ ή κυστεΐνη).

Η θεραπεία με φάρμακα διαφέρει ανάλογα με την παρούσα μεταβολική διαταραχή. Γενικά, χορηγούνται τα κατωτέρω:

- Για την υπερασβεστιουρία, θειαζικά διουρητικά.
- Για την υποκιτρουρία, κιτρικό κάλλιο.
- Για τον τύπο I της νεφρικής σωληναριακής οξέωσης κιτρικό κάλλιο.

Οι ασθενείς που συμμορφώνονται με την αγωγή έχουν πολύ καλά αποτελέσματα, τα οποία είναι εμφανή κυρίως μετά από 3 έτη (1).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Johnson CM, Wilson DM, O' Fallon WM, et al, 1979 Renal stone epidemiology: A 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* 16:624
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, 2003 Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976 -1994. *Kidney Int* 63; 1817
3. Coe FL, Parks JH, Asplin JR, 1992 The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl j Med* 327: 1141
4. Robertson WG, Peacock M, 1972 Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in wsrecurrent renal stone-formers. *Clin Sci* 43:499
5. KoK DJ, Khan SR, 1994 Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int* 46:847
6. Asselman M, Verhulst A, De Broe ME, Verkoelen CF, 2003 Calcium oxalate crystal adherence to hyaluronan-, osteopontin-, and CD44-expressing injured/regenerating tubular epithelial cells in rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 14:3155
7. Kajander EO, Ciftcioglu N, 1998 Nanobacteria: An alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:8274
8. Ciftcioglu N, Bjorklund M, Kuorikoski K, et al, 1999 Nanobacteria: An infectious cause for kidney stone formation. *Kidney Int* 56:1893
9. Parks JH, Coe FL, 1986 A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 30:85
10. Bihl G, Meyers A, 2001 A Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 358:651

11. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY, 1995 Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: An update of a 1980 protocol, *Am J Med* 98:50
12. Lemann J Jr, 1993 Composition of the diet and calcium kidney stones. *N Engl J Med* 328:880
13. Asplin JR, Arsenault D, Parks JH et al, 1998 Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization. *Kidney Int* 53:194
14. Traxer O, Huet B, Poindexter J, Pak CY, 2003 Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 170:397
15. Pak CY, 2003 Etiology and treatment of urolithiasis *Am J Kidney Dis* 18:624
16. Frick KK, Bushinsky DA, 2003 Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 14:1082
17. Bataille P, Achard JM, Fournier A, et al, 1991 Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 39:1193
18. Lemann J Jr, Worcester EM, Gray FW, 1991 Hypercalciuria and stones. *Am J Kidney Dis* 17:386
19. Adams ND, Gray RW, Lemann J Jr, Cheung HS, 1982 Effects of calcitriol administration on 2 men. *Kidney Int* 21:90
20. Pietschmann F, Breslau NA, Pak CY, 1992 Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Mine Res* 7:1383
21. Misael da, Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC, et al, 2002 Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol* 57:183
22. Lau YK, Wasserstein A, Westby GR, et al, 1982 Proximal tubular defects in idiopathic hypercalciuria: Resistance to phosphate administration. *Mine Electrolyte Metab* 7:237
23. Alpern RJ, Sakhae K, 1997. Does hyperphosphaturia underlie hypercalciuria? *Lancet* 349:518
24. Scott P, Ouimet D, Valiquette L, et al, 1992 Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium stone formation. *J Am Soc Nephrol* 10:1007

Ερωτήσεις

1. Οι κυριότεροι παράγοντες που προδιαθέτουν σε σχηματισμό λίθων Ca είναι:
 - A. Μεταβολικοί
 - B. Ανατομικοί
 - Γ. Διαιτητικοί
 - Δ. Τίποτα από τα ανωτέρω
 - E. Όλα τα ανωτέρω
2. Οι παράγοντες κινδύνου για σχηματισμό λίθων Ca είναι:
 - A. Υπερασβεστιουρία
 - B. Υπερικοξουρία
 - Γ. Υποκιτρουρία
 - Δ. Όλα τα ανωτέρω
 - E. Τίποτα από τα ανωτέρω
3. Δευτεροπαθής υπερασβεστιουρία απαντάται στα κάτωθι νοσήματα:
 - A. Σαρκοείδωση
 - B. Νόσος Paget
 - Γ. Νόσος Cushing
 - Δ. Φυματίωση
 - E. Όλα τα ανωτέρω
4. Υπάρχουν τρεις μορφές ιδιοπαθούς υπερασβεστιουρίας:
 - A. Νεφρική υπερασβεστιουρία
 - B. Απορροφητική υπερασβεστιουρία
 - Γ. Υπερασβεστιουρία νηστείας
 - Δ. Όλα τα ανωτέρω
 - E. Τίποτα από τα ανωτέρω
5. Η διάγνωση της ιδιοπαθούς υπερασβεστιουρίας τίθεται με τα εξής αποτελέσματα:
 - A. Ca ούρων 24ώρου μεγαλύτερο από 400 mg για τους άνδρες
 - B. Ca ούρων 24ώρου μεγαλύτερο από 350 mg για τις γυναίκες
 - Γ. Φυσιολογικά επίπεδα Ca ορού
 - Δ. Τίποτα από τα ανωτέρω
 - E. Όλα τα ανωτέρω

6. Ουσίες που αναστέλλουν το σχηματισμό λίθων είναι:
- A. Θειϊκή χονδροϊτίνη
 - B. Ανόργανο πυροφωσφορικό
 - Γ. Το κιτρικό ανιόν
 - Δ. Τίποτα από τα ανωτέρω
 - E. Όλα τα ανωτέρω
7. Οι αναστολείς σχηματισμού λίθων έχουν σχέση με τους εξής λίθους:
- A. Οξαλικού Ca
 - B. Φωσφορικού Ca
 - Γ. Στρουβίτη
 - Δ. Κυστίνης
 - E. Όλα τα ανωτέρω
8. Η άπω νεφρική σωληναριακή οξέωση χαρακτηρίζεται από:
- A. Υπερασβεστιουρία
 - B. Υποκιτρουρία
 - Γ. Αλκαλικό pH ούρων
 - Δ. Όλα τα ανωτέρω
 - E. Τίποτα από τα ανωτέρω
9. Ποιοι είναι οι συχνότεροι τύποι νεφρικών λίθων:
- A. Λίθοι από φωσφορικό Ca
 - B. Λίθοι από στρουβίτη
 - Γ. Λίθοι από κυστίνη
 - Δ. Λίθοι από οξαλικό Ca
 - E. Όλα τα ανωτέρω
10. Η θεραπεία με φάρμακα διαφέρει ανάλογα με την παρούσα μεταβολική διαταραχή:
- A. Για την υπερασβεστιουρία, θειαζιδικά διουρητικά
 - B. Για την υποκιτρουρία, κιτρικό κάλλιο
 - Γ. Για τον τύπο I της νεφρικής σωληναριακής οξέωσης, κιτρικό κάλλιο
 - Δ. Τίποτα από τα ανωτέρω
 - E. Όλα τα ανωτέρω

Απαντήσεις

1. E., 2. Δ, 3. A, B., Γ., Δ., 4. Δ., 5. E., 6. Γ., 7. A., B., 8. Δ., 9. Δ., 10. E.