

Epidemiologija i čimbenici rizika uratne urolitijaze

Ivana Marić¹, Jasminka Milas-Ahić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

² Klinički odjel za kliničku imunologiju i alergologiju, Interna klinika,
Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

Autor za korespondenciju:

Ivana Marić, dr. med., znanstveni novak-asistent, Zavod za mineralni metabolizam - Katedra za patofiziologiju
Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Huttlerova 4, Osijek Tel: 031 512 809
E-mail: ivana.maric@mefos.hr

Pregledni članak

UDK 616-036.22:616.2-003.7

Prispjelo: kolovoz 2010.

Prevalencija uratnih kamenaca je u porastu, osobito u razvijenim zemljama, a kao rizični čimbenici u patogenezi smatraju se genetska predispozicija, nizak pH urina, mali urinarni volumen i hiperurikozurija. Kronični proljevi, mijeloproliferativne bolesti, inzulinska rezistencija, bubrežno zatajenje, razni metabolički poremećaji, konzumacija alkoholnih pića i neki lijekovi imaju važnu ulogu u patogenezi uratne urolitijaze.

Ključne riječi: Hiperuricemija - etiologija, fiziopatologija, komplikacije, metabolizam; Indeks tjelesne mase; Inzulinska rezistencija; Metabolički sindrom - komplikacije, metabolizam; Prehrambene navike; Pretilost; Rizični čimbenici; Uratni transporter; Urična kiselina; Urolitijaza - epidemiologija, etiologija, fiziopatologija, urin

UVOD

Epidemiologija uratne urolitijaze:

Uratna urolitijaza u značajnom je porastu u posljednjih nekoliko desetljeća, osobito u razvijenim zemljama. Od svih analiziranih bubrežnih kamenaca 7 do 10% čine uratni kamenci (1). Njihov nastanak ovisi o dobi, spolu, genetskoj predispoziciji, prehrambenim navikama, zemljopisnoj pripadnosti i čimbenicima okoliša. Prema nekim istraživanjima, najveći utjecaj na prevalenciju uratnih kamenaca u dobi do 60 godina ima indeks tjelesne mase (BMI, prema engl. Body mass index) (2).

Maloney i autori su pokazali da je učestalost uratnih kamenaca kod bijelaca bila 6% dok je kod ne-bijelaca bila čak 35% (3). Učestalost uratne urolitijaze znatno je različita u pojedinim zemljama tako da je u Indiji manja od 1%, u Švedskoj 4%, u Japanu 15%, Njemačkoj 17%, te čak 40% u Izraelu (4,5,6,7,8).

Metabolizam urične kiseline:

Urična kiselina nastaje kao krajnji proizvod metabolizma purina djelovanjem enzima ksantin oksidaze. Endogenom proizvodnjom svakodnevno nastane oko otprilike 300-400 mg urata, a izlučivanje znatno ovisi o dnevnom unosu purina. Koncentracija urične kiseline je 10 puta veća u ljudi nego u ostalih sisavaca (9). kod kojih se urična kiselina putem enzima urikaze metabolizira u allantoin i allantoinisku kiselinu, dok

je kod ljudi ovaj enzim zbog genetskih mutacija disfunkcionalan (10). Oko 70% urične kiseline izluči se putem bubrega dok se ostatak eliminira putem žuči, kože, kose i noktiju (11). Skoro 99% urične kiseline u bubregu se reapsorbira u S1 segmentu proksimalnoga tubula putem uratnoga transportera URAT 1 koji je kodiran genom SLC22A12 (12).

Čimbenici rizika i patogeneza uratne urolitijaze:

Mokraćna kiselina se normalno nalazi u serumu zdravih osoba, a kada je serumska razina mokraćne kiseline iznad 420 $\mu\text{mol/L}$ u muškaraca i iznad 360 $\mu\text{mol/L}$ u žena, govorimo o hiperuricemiji. Povišena serumska razina mokraćne kiseline, odnosno hiperuricemija, ovisno o njezinoj razini i trajanju, može dovesti do kliničkih manifestacija te do odlaganja kristala urata u zglobove i druga tkiva, ponavljajućih napada akutnoga artritisa i stvaranja uratnih kamenaca u mokraćnom sustavu.

Nizak pH urina (ispod 5,5) smatra se najvažnijim čimbenikom u stvaranju uratnih kamenaca potičući precipitaciju urične kiseline (13,14), odnosno dolazi do nastanka kristala natrijevoga urata koji se potom talože u zglobovima, bubrežima i mekim tkivima, a manifestiraju se artritismom, nefrolitijazom i tofima. Osim niskoga pH urina, dva važna čimbenika za nastanak uratnih kamenaca su mali urinarni volumen i hiperurikozurija koja se definira kao dnevno izlučivanje urata >800 mg u muškaraca i >750 mg u žena. Hiperuricemija i

hiperurikozurija su najčešće uzrokovane prekomjernim unosom hrane bogate purinima ili prekomjernim stvaranjem urične kiseline. Jednim od čimbenika rizika za nastanak uratnih kamenaca smatra se i genetska predispozicija. Prije nekoliko godina otkriven je gen ZNF365 na kromosomu 10q21-q22 koji se povezuje s uratnom urolitijazom (15). Koncentracija urične kiseline u serumu je pod snažnom kontrolom gena za transport glukoze tip 9 (SLC2A9 ili Glut 9) (16), što su potvrdile i druge studije (17). Polašek i autori su u svom istraživanju dokazali veću učestalost sva četiri pojedinačna nukleotidna polimorfizma (SNP) transporter gena SLC2A9 u simptomatskih bolesnika u odnosu na asimptomatske bolesnike s uratnom urolitijazom (18).

Važnu ulogu u patogenezi uratne urolitijaze mogu imati sva stanja, odnosno bolesti koje potiču nastanak hiperurikozurije, a najčešće od njih su ove: kronični proljevi, mijeloproliferativne bolesti, inzulinska rezistencija, bubrežno zatajenje, razni metabolički poremećaji, konzumacija alkoholnih pića i neki lijekovi (diuretici, salicilati, ciklosporin i dr.) (1).

Kod kroničnih proljeva, gubitak bikarbonata te povećana saturacija soli zbog hipovolemije snižavaju pH urina (19,20). U mijeloproliferativnim bolestima zbog ubrzane stanične pregradnje i tumorske nekroze, osobito nakon kemoterapije, mogu se javiti masivna hiperuricemija i hiperurikozurija, a posljedično tome i uratni kamenci (21,22).

Zasićenost urina uričnom kiselinom raste s povećanjem indeksa tjelesne mase što govori o ulozi tjelesne težine u nastanku uratnih kamenaca (23). Daudon i autori su dokazali da je broj bolesnika s indeksom tjelesne mase 25 i većim bio znatno veći u skupini s uratnim nego u skupini s kalcijским kamencima, osobito u muškaraca (2). Brojna epidemiološka i metabolička istraživanja pokazala su povezanost inzulinske rezistencije i metaboličkoga sindroma (hiperglikemija, hiperlipidemija i pretilost) sa snižavanjem urinarnoga pH. Autori navode da je više od polovice bolesnika s uratnim kamencima imalo i inzulinsku rezistenciju (24,25). Fanconijev sindrom, Hartnupova bolest, Wilsonova bolest i obiteljska hipouricemična hiperurikozurija su neke su od teških bubrežnih bolesti koje su povezane s uratnom litijazom (1). Uzrok hipouricemične hiperurikozurije su mutacije u uratnom transporteru URAT 1 (11). Neki lijekovi, npr salicilati, koče tubularnu sekreciju urata te na taj način potiču nastanak hiperuricemije, dok je u slučaju primjene nekih diuretika hiperuricemija posljedica povećane tubularne reapsorpcije.

Poznato je da u urinu postoje čimbenici koji inhibiraju kristalizaciju, ali još uvijek nije poznat točan mehanizam njihovoga djelovanja. Dosadašnja istraživanja su pokazala inhibitorni potencijal glikoproteina, glikozamonoglikana i surfaktanta na kristalizaciju i posljedično stvaranje bubrežnih kamenaca.

Osim uloge urične kiseline u patogenezi nastanka urolitijaze, poznat je i njen antioksidativni učinak, osobito vidljiv u središnjem živčanom sustavu u bolestima poput multiple skleroze, Parkinsonove bolesti i moždanoga udara

(27,28,29), a urična kiselina se smatra i jednim od pretkaza-telja, odnosno markera bolesti kardiovaskularnoga sustava (30).

ZAKLJUČAK

Iz ovog kratkoga pregleda literature može se zaključiti da se patogeneza uratnih kamenaca intenzivno istražuje, ali još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Važno je istaknuti da je prekomjerna tjelesna težina jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za nastanak uratnih kamenaca. Daljnja istraživanja brojnih genetskih i metaboličkih čimbenika koji utječu na metabolizam urične kiseline omogućila bi nove spoznaje o patogenezi, a time i spoznaje o terapijskim mogućnostima uratne urolitijaze.

LITERATURA

1. Ngo TC, Assimos DG. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Rev Urol.* 2007;9(1):17-27.
2. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res.* 2006;34:193-9.
3. Maloney ME, Springhart WP, Ekeruo WO. Ethnic background has minimal impact on the etiology of nephrolithiasis. *J Urol.* 2005;173:200-4.
4. Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. *Int J Urol.* 2005;12:12-6.
5. Grenabo L, Hedelin H, Pettersson S. The severity of infection stones compared to other stones in the upper urinary tract. *Scand J Urol Nephrol.* 1985;19:285-9.
6. Hossain RZ, Ogawa Y, Hokama S. Urolithiasis in Okinawa, Japan: a relatively high prevalence of uric acid stones. *Int J Urol.* 2003;10:411-5.
7. Hesse A, Schneider HJ, Berg W, Hienzsch E. Uric acid dihydrate as urinary calculus component. *Invest Urol.* 1975;12:405-9.
8. Atsmon A, deVries A, Frank M. *Uric Acid Lithiasis.* Amsterdam: Elsevier; 1963.
9. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol.* 2002;19:640-53.
10. Wu XW, Lee CC, Muzny DM, Caskey CT. Urate Oxidase: Primare structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:9412-6.
11. Anzai N, Enomoto A, Endou H. Renal urate handling: clinical relevance of recent advances. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7:227-34.
12. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417:447-52.
13. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2001;60:757-61.
14. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med.* 2003;115:26-32.
15. Gianfrancesco F, Esposito T, Ombra MN. Identification of a novel gene and a common variant associated with uric acid nephrolithiasis in a Sardinian genetic isolate. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1479-91.
16. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet.* 2008;40(4):437-42.
17. Kolz M, Johnson T, Sanna S, Teumer A, Vitart V, Perola M. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentration. *PloS Genet.* 2009;5:e1000504.

18. Polasek O, Gunjaca G, Kolčić I, Zgaga L, Džijan S, Smolić R, Smolić M, Milas-Ahić J, Serić V, Galić J, Tucak-Zorić S, Tucak A, Rudan I, Lauc G. *Croat Med J.* 2010;51(1):48-53.
19. Gelzayd EA, Breuer RI, Kirsner JB. Nephrolithiasis in inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis.* 1968;13:1027-34.
20. McLeod RS, Churchill DN. Urolithiasis complicating inflammatory bowel disease. *J Urol.* 1992;148:974-8.
21. Low RK, Stoller ML. Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am.* 1997;24:135-48.
22. Tsimberidou AM, Keating MJ. Hyperuricemic syndromes in cancer patients. *Contrib Nephrol.* 2005;147:47-60.
23. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-h urine composition. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:905-15.
24. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2002;62:971-9.
25. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004;65(4):1422-5.
26. Grases F, Ramis M, Villacampa AI, Costa-Bauza A. Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors. *Urol Int.* 1999;62:201-4.
27. Church WH, Ward VL. Uric acid is reduced in the substantia nigra in Parkinson's disease: effect on dopamine oxidation. *Brain Res Bull.* 1994;33:419-25.
28. Drulovic J, Dujmovic I, Stojisavljevic N, et al. Uric acid levels in sera from patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2001;248:121-6.
29. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A. Pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38:2173-5.
30. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond).* 2004;1(1):10.

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF URIC ACID UROLITHIASIS

Ivana Marić¹, Jasminka Milas-Ahić^{1,2}

¹ Faculty of Medicine Osijek, Osijek, Croatia

² Department of Clinical Immunology and Allergology, University Hospital Center Osijek, Osijek, Croatia

Review

ABSTRACT

The prevalence of uric acid urolithiasis is increasing, especially in developing countries and risk factors involved in the pathogenesis are genetic predisposition, low urinary pH, low urinary volume and hyperuricosuria.

Chronic diarrheal states, myeloproliferative disorders, insulin resistance, renal insufficiency, various metabolic disorders, consumption of alcohol drinks and some medications have an important role in the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis.

Key words: Hyperuricemia - etiology, physiopathology, complications, metabolism; Body mass index; Insulin resistance; Metabolic syndrome - complications, metabolism; Dietary habits / eating habits; Obesity; Risk factors; Urate transporter; Uric acid; Urolithiasis - epidemiology, etiology, physiopathology, urine