

Urolitijaza i osteoporoza: klinička važnost i terapijske implikacije

Ines Bilić-Ćurčić¹, Tomislav Kizivat^{1*}, Jasminka Milas-Ahić¹, Martina Smolić¹, Robert Smolić¹,
Ivan Mihaljević², Antun Tucak¹

¹Zavod za mineralni metabolizam, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera

²Katedra za nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera

Autor za dopisivanje: Tomislav Kizivat*

Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera Osijek, Hrvatska

31 000 Osijek, Huttlerova 4

tel: 031 521 809 ili 098 908 2821

e-mail: Tomislav-Kazivat@email.com

Pregledni članak

UDK 616.62-003.7+616.71-007.234-085

Prispjelo: lipanj 2010.

Nekoliko kliničkih i epidemioloških istraživanja otkrila su povećanu koštanu pregradnju i nižu koštanu masu u bolesnika s urolitijazom. Gubitak koštane mase posebno je uočen kod idiopatske kalcijске urolitijaze. Međutim, patogenetski mehanizmi i čimbenici povezani s gubitkom koštane mase u ovih bolesnika su još uvijek nepoznati. Ograničenje kalcija u prehrani, povećani unos soli i životinjskih proteina, polimorfizam receptora za vitamin D su vjerojatni rizični čimbenici. Uloge proupalnih citokina, osteopontina i prostaglandinom posredovane resorpcije kostiju još treba istražiti. Dokazano je da pozitivan utjecaj u prevenciji i liječenju osteoporoze i urolitijaze imaju nadomjesci kalcija i prehrana s povećanim unosom kalcija s kalijevim alkalijama. Tiazidski diuretici smanjuju hiperkalciriju u bubrežnim tubulima, te dodatno promoviraju diferencijaciju osteoblasta. Konačno, bisfosfonati, uobičajena terapija osteoporoze, imaju potencijal za inhibiciju stvaranja kalcijских kamenaca, dok se pozitivan učinak antioksidansa treba još detaljno istražiti.

Ključne riječi: Gustoća kosti - fiziologija, imunologija, učinci lijeka; Hiperkalcirija - dijagnoza, etiologija, fiziopatologija, klasifikacija, komplikacije, metabolizam, prevencija, urin; Osteoporoza - etiologija, fiziopatologija, komplikacije, liječenje, liječenje lijekovima, liječenje prehranom, prevencija; Prevencija; Urolitijaza - dijagnoza, epidemiologija, etiologija, fiziopatologija, komplikacije, liječenje prehranom, prevencija, urin

Uvod

Urolitijaza je jedan od vodećih društvenih i ekonomskih problema modernoga društva. Procijenjeno je da u razvijenim zemljama 10% muške i 4% ženske populacije između 30 i 50 godina boluje od urolitijaze. Veliki problem predstavlja rekurencija od 75% unutar 15 godina u bolesnika bez tretmana [1]. Klinička manifestacija je karakterizirana lumbalnom boli iznenadnoga početka, koja može biti praćena mučninom i povraćanjem, makro ili mikro hematurijom [2]. Bubrežni kamenci dijagnosticiraju se analizom urina i slikovnim metodama. Analiza urina često pokazuje hematuriju, dok je kristaluriya povremena, prisutnost leukociturije često navodi na pridruženu upalu mokraćnoga sustava. Ultrazvuk bubrega (UZ) može dobro prikazati opstrukcije, ali može previdjeti ureteralne kamence, te ga je preporučeno kombinirati s konvencionalnom rendgenskom slikom abdomena [3]. Formiranje kamenaca rezultat je urinarne supersaturacije i nedostatka inhibitora kristalizacije u urinu [4]. Budući da je 70-80% kamenaca sastavljeno od kalcijeva oksalata, kalcij je i glavni sastavni element urinarnih kamenaca [5], dok je idiopatska metabolička hiperkalcirija jedan od najčešćih uzroka rekurentne kalcijске urolitijaze [6,7]. Brojna istraživanja pokazala su da bolesnici s urolitijazom imaju višu

razinu koštane resorpcije i nižu razinu mineralnoga koštanog sastava kao i koštanu gustoću, što je očitije kod idiopatske formacije kalcijских kamenaca [8-10]. Točni patogenetski mehanizmi niske koštane gustoće kod formiranja kalcijских kamenaca još uvijek nisu definirani. Budući da osteoporoza, kao i urolitijaza, imaju veliki učinak na javno zdravstvo zbog utjecaja osteoporotičnih fraktura na zdravstvenu uslugu i ekonomiju s prevalencijom između 10 i 15% [11] vrlo je važno definirati prevenciju i smjernice za liječenje istih.

Mogući patogenetski mehanizmi gubitka koštane mase u bolesnika s urolitijazom

Hiperkalcirija se može definirati kao bilo koja razina kalcija u urinu koja prelazi razinu apsorpcije kalcija u probavnom sustavu, te vodi neto gubitku kalcija u organizmu. U praksi, obično je definirana kao ekskrecija kalcija viša od 150 mg/dan u žena ili 300 mg/dan u muškaraca [6].

Idiopatska hiperkalcirija (IH) definira se kao višak kalcijске ekskrecije unatoč normalnom ili smanjenom unosu kalcija bez identificiranih metaboličkih uzroka, dok je nutritivna kalcij-ovisna hiperkalcirija (DH) uzrokovana povećanim unosom kalcija [12]. Bolesnici s IH su ponekad svrstavani u

grupe po pretpostavljenom mjestu primarne abnormalnosti. Većina subtipova uključuje 1) „apsorptivnu“ hiperkalciuriju kod koje primarno povećana apsorpcija kalcija u probavnom sustavu uzrokuje povećanu koncentraciju kalcija u urinu; 2) „gladujuća“ resorptivna hiperkalciurija, uzrokovana povećanom koštanom razgradnjom, dovodeći do gubitka koštanoga kalcija urinom; 3) „renal leak“ hiperkalciurija, kod koje primarni defekt kalcijeskoga transporta u bubrežnim tubulima uzrokuje gubitak kalcija urinom, sa kompenzatornim povećanjem apsorpcije kalcija u probavnom sustavu ili apsorpcijom iz kostiju [13]. Gotovo 90% pacijenata sa idiopatskom hiperkalciurijom imaju metaboličke promjene koje mogu dovesti do smanjenja koštane mase i osteoporoze [8,10,14-16]. Međutim, neka istraživanja nisu pronašla utjecaj ovih metaboličkih promjena na koštanu masu [17] što bi se moglo objasniti nedostatkom značajne razlike u mineralnoj gustoći kostiju između kontrolnih ispitanika i ispitanika sa apsorptivnom hiperkalciurijom. Nekoliko autora pokazalo je da je gladujuća resorptivna hiperkalciurija, a ne apsorptivna hiperkalciurija, povezana sa smanjenom koštanom gustoćom [18,19].

Iz aspekta procesa koštane formacije, smanjena koštana masa u bolesnika s urolitijazom može biti uzrokovana povećanjem koštane resorpcije i/ili smanjenjem koštane formacije. Hidroksiprolinurija, poznati marker koštane resorpcije, viši je kod IH nego kod DH i povezan je s gladujućom kalciurijom, sugerirajući da je hiperkalciurija u ovih bolesnika povezana s koštanom resorpcijom [18]. Histomorfometrijske studije u bolesnika s hiperkalciurijskim kamencima pokazale su smanjenje osteoblastične koštane formacije s ili bez povećane osteoklastične resorpcije kostiju, teški defekt mineralizacije u skladu s osteoporozom normalne ili male koštane razgradnje [9]. Malluche i autori su primijetili smanjenu osteoblastičnu formaciju koštanoga matriksa i odgodu ili nedostatak sekundarne mineralizacije [20].

Sekundarni hiperparatireoidizam vrlo je rijedak u bolesnika s IH koji imaju uglavnom normalne ili niske razine plazmatskoga parathormona (PTH) [21], indicirajući da je PTH-nepovezani mehanizam odgovoran za koštanu demineralizaciju.

Povećane razine serumskoga kalcitriola primijećene su u bolesnika s IH [22,23] te da one nisu odgovorne za gubitak koštane mase jer postoji pozitivna povezanost između razina plazmatskoga $1.25(\text{OH})_2$ vitamina D3 i BMD [23].

Mnoga genetska istraživanja pokazala su povezanost između polimorfizma receptora za vitamin D (VDR) i bubrežnih kalcijeskikh kamenaca. Rendina i autori [24] pokazali su genetsku povezanost između 3' VDR alela, gladujuće idiopatske kalciurije i smanjene mineralne gustoće kostiju u bolesnika s rekurentnom urolitijazom, dok su drugi autori pokazali da su pacijenti s VDR polimorfizmom imali značajno veći rizik za ponavljajuće epizode bubrežnih kamenaca u mlađoj dobi iako to nije bilo povezano s formiranjem kamenaca [25,26]. U tim istraživanjima pacijenti nisu bili randomizirani za gladujuću i apsorptivnu idiopatsku kalciuriju što bi moglo objasniti nepodudarnost.

Prehrana bogata životinjskim proteinima povezana je s gubitkom koštane mase uzrokovane različitim mehanizmima. Metabolička acidoza uzrokovana prehranom bogatom proteinima uzrokuje koštanu razgradnju otpuštajući kalcij koji djeluje kao pufer [7,27], te povećanje bubrežne mase i razina kalcitriola [28], što dovodi do hiperkalciurije i gubitka koštane mase. Također je dokazano da acidoza *in vitro* inhibira osteoblaste, a stimulira osteoklaste [29].

Prehrana siromašna kalcijem koja se koristi za liječenje bubrežnih kamenaca može uzrokovati sniženu gustoću kosti u bolesnika s urolitijazom. Apсорpcija kalcija u probavnom sustavu smanjuje se starenjem dok potrebe rastu, što sa smanjenim unosom kalcija uzrokuje gubitak koštane mase kroz PTH stimulirano povećanje koštanoga remodeliranja. Štoviše, smanjenje kalcijeskikh zaliha povećava apsorpciju oksalata i saturaciju urina oksalatnim solima što objašnjava zašto prehrana siromašna kalcijem povećava rizik stvaranja oksalatnih kamenaca [30].

Identifikacija RANKL/RANK (receptorski aktivator za nuklearni faktor kappaB (RANK) ligand) signalizacijskoga sustava kao dominantnog, posljednjeg posrednika osteoklastogeneze predstavlja veliki napredak u koštanoj biologiji. RANKL, izražen na površini preosteoblastnih/stromalnih stanica, veže se za RANK na stanicama prekursorima osteoklasta, te započinje proces diferencijacije i spajanja prekursora osteoklasta i stimulira aktivnost zrelih osteoklasta [31]. Osteoprotegerin (OPG), član TNF (tumor necrosis factor) obitelji, djeluje kao mamac receptor, vežući RANKL i posljedično blokira RANK-RANKL interakciju inhibirajući osteoklastogenezu [32]. Utjecaj RANKL/OPG sustava na koštanu pregradnju u pacijenata s urolitijazom još uvijek treba istražiti, iako posljednja istraživanja pokazuju višu ekspresiju RANKL u koštanom tkivu kod pacijenata s idiopatskom hiperkalciurijom sugerirajući da je povećana koštana resorpcija posredovana RANKLom, dok je OPG ekspresija u kostima vjerojatno sekundarno povećana kao protudjelovanje RANKLu [33].

Proupalni citokini, kao interleukin-1 (IL-1), interleukin-2 (IL-2) i faktor tumorske nekroze-alfa (TNF- α) suprimiraju ekspresiju OPG istodobno potičući ekspresiju RANKL rezultirajući povećanjem formiranja osteoklasta i njihove aktivnosti. Pacifici i autori [19] pokazali su da je povećana produkcija IL-1 u monocitima iz periferne krvi povezana sa smanjenom mineralnom gustoćom kosti kralježnice u bolesnika s gladujućom hiperkalciurijom. IL-1 može izazvati resorpciju kosti preko osteoblasta, koji su aktivirani za prijenos signala za aktivaciju osteoklasta [34] i preko mehanizama ovisnih o prostaglandinima [35], kao dodatak prostaglandini stimuliraju sintezu kalcitriola [36]. Kod IH povećana koštana resorpcija i/ili smanjena koštana formacija koje vode smanjenju koštane mase i visokim plazmatskim razinama kalcitriola mogle bi biti uzrokovane aktivacijom monocita i sintezom IL-1. Uzimajući u obzir da drugi citokini kao TNF- α [37-39] i interleukin-6 (IL-6) [40] imaju katabolički učinak na kost, te da je sinteza granulocit-makrofag stimulirajućega faktora (GM-CSF) inducirana IL-1 i TNF- α [41] te da ovi faktori pridonose

proliferaciji, preživljenju te diferencijaciji osteoklasta [42,43] i osteoblasta [44] može se zaključiti da bi aktivacija citokina mogla biti povezana s gubitkom koštane mase u bolesnika s IH i kalcijским kamencima [45].

Dobro je poznato da kod procesa formiranja mokraćnih kamenaca supersaturacija kalcijevim oksalatom (CaOx) uzrokuje upalu stanica Henleove petlje. Upala uzrokuje diferencijaciju ovih stanica prema osteogeničkoj liniji stanica, određujući sintezu tipičnih proteina osteoida (osteopontin, osteokalcin, bone morphogenetic protein 2 (BMP-2), itd.) [46]. U normalnim štakorskim bubrezima dokazano je da se osteopontin nalazi točno u Golgijevom aparatu stanica tankoga dijela tubula Henleove petlje. On je snažan inhibitor formacije i rasta kristala *in vitro* ali još uvijek nije siguran utjecaj na adheziju kristala na tubularne epitelne stanice [46]. Osteopontin utječe na koštanu pregradnju, promovirajući diferencijaciju osteoklasta i povećavajući aktivnost osteoblasta. Štoviše, on je potencijalni inhibitor mineralizacijskoga procesa, budući da njegovo vezanje na hidroksiapatit (HA) inhibira rast HA kristala [47]. Kako osteopontin promovira formaciju kalcijских kamenaca i katabolizam kostiju, mogao bi imati važnu ulogu u smanjenju koštane mase u bolesnika s urolitijazom.

Prevenција i liječenje – opće smjernice za urolitijazu u bolesnika s osteoporozom

Nadomjesci kalcija i visoki unos kalcija su široko rasprostranjeni za sprječavanje gubitka koštane mase u postmenopausalnih žena, ali oni potencijalno povećavaju rizik za nastanak kamenaca sastavljenih od CaOX povećavajući razinu kalcija u urinu. Abnormalna sekretorna fiziologija paratireoidnih žlijezda, visoke cirkulirajuće razine PTH i povećane razine markera koštane resorpcije jesu svi reverzibilni pomoću visokoga unosa kalcija [48], dok nadomjesci kalcija smanjuju gubitak koštane mase i učestalost fraktura u starijoj populaciji [49,50]. Sakhae i autori [51] pokazali su da nadomjesci kalcijeva citrata u postmenopausalnih žena bez anamneze mokraćnih kamenaca neće povećati rizik za stvaranje istih.

Kao što je istaknuto ranije, prehrana bogata proteinima inducira gubitak koštane mase kao i hiperkalciuriju zbog metaboličke acidoze. Primjena kalijevoga citrata pružajući alkalno opterećenje može spriječiti resorpciju kosti kao posljedicu acidoze [52]. Pokazano je također da kalijev citrat može spriječiti rekurentno stvaranje kamenaca u miješanoj grupi pacijenata s idiopatskom kalcij oksalatnom nefrolitijazom [53]. Primjena kalijevoga citrata u postmenopausalnih žena s urolitijazom bila bi logična jer smanjuje urinarnu saturaciju kalcijevim oksalatom i pruža veću inhibitornu aktivnost za stvaranje kamenaca od budućega povećanja ekskrecije citrata [51].

Tiazidski diuretici, koji su u širokoj primjeni u bolesnika s hiperkalciurijom, snižavaju razinu kalcija u urinu što ima kao rezultat smanjenje supersaturacije urina kalcijevim oksalatom i kalcij fosfatom. Smanjenje kalciurije uzrokovano je

povećanjem resorpcije kalcija u distalnim zavijenim tubulima [54]. Također, posljednja istraživanja pokazuju da tiazidski diuretici induciraju proizvodnju markera diferencijacije osteoblasta runt-povezanoga transkripcijskog faktora 2 (runx2) i osteopontina, te stoga stimuliraju diferencijaciju osteoblasta i formiranje mineralnoga koštanog tkiva nevezano za njihovu funkciju u bubregu. Ti podatci ukazuju na važnost tiazida u prevenciji i liječenju osteoporoze [55].

Poznato je da hiperoksalurija inducira stvaranje slobodnih radikala koji uzrokuju peroksidativnu ozljedu bubrežnih tubularnih stanica. To može dovesti do odlaganja kalcija i nefrolitijaze [56]. Mnoga istraživanja su pokazala da bi razni antioksidansi, kao vitamin E i zeleni čaj, mogli imati zaštitno djelovanje na bubrežni epitel i spriječiti odlaganje kristala [57,58]. Također se smatra da je dušični stres važan rizični čimbenik za urolitijazu, što bi značilo da bi L-arginin, prekursor dušikovoga oksida (NO), trebao djelovati na sprječavanje stvaranja kamenaca [59]. Nadalje, povećana aktivnost osteoklasta i smanjena aktivnost osteoblasta povezani su s neravnotežom između oksidativnoga i antioksidativnoga statusa u postmenopausalnoj osteoporozi [60] sugerirajući da bi se prehrana bogata antioksidansima, kao i drugi antioksidansi (NO, karotenoidi) mogli koristiti u prevenciji gubitka koštane mase kao i u liječenju osteoporoze [61,62].

Bisfosfonati su najčešće korišteni lijekovi u liječenju osteoporoze. Oni smanjuju resorpciju kostiju uzrokovanu osteoklastima poticanjem apoptoze te inhibicijom enzima u lancu biosinteze kolesterola uzrokujući sporiju pregradnju kostiju. Oni imaju dokazanu učinkovitost u prevenciji gubitka koštane mase uzrokovane starenjem, nedostatkom estrogena, u prevenciji fraktura u postmenopausalnih žena te kod osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima [63]. Posljednja istraživanja obavljena na zdravim muškarcima tijekom 90 dnevnoga mirovanja u krevetu, a koji su imali povišen rizik od gubitka koštane mase i urolitijaze, pokazala su da intravenska primjena pamidronata može očuvati koštanu mineralnu gustoću i smanjiti rizik nefrolitijaze tijekom produženoga mirovanja u krevetu [64]. Također, *in vitro* istraživanja na Madin-Darby stanicama psećih bubrega (MDCK) pokazala su inhibitorni učinak alendronata na formaciju kalkulusa od kalcijeva fosfata. Rezultati su pokazali da alendronat inhibira formaciju kalcijeva fosfata, sugerirajući da bi mogao biti koristan u prevenciji urolitijaze [65].

U zaključku, pokazano je da su poremećaji mineralnoga metabolizma odgovorni za smanjenu koštanu mineralnu gustoću prisutni u bolesnika s idiopatskom hiperkalciurijom te da kao krajnju posljedicu imaju osteopeniju/osteoporozu. Nadalje, visoki unos kalcija i lužnatih tvari imaju pogodan učinak u prevenciji i liječenju bubrežnih kamenaca te osteoporozi, dok su za učinak bisfosfonata na formiranje kalcijских kamenaca te zaštitnu ulogu antioksidansa i tiazida kod osteoporoze potrebna daljnja istraživanja.

LITERATURA

1. Tucak A, Kalem T, Cvijetić S, Galić J, Prlić D, Zorić I, i sur. The incidence and risk factors of urolithiasis in active working population of the Osijek community: an epidemiological study. *Period Biol.* 2000;102(4):431-5.
2. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(4):823-31.
3. Langston C, Gisselman K, Palma D, McCue J. Diagnosis of urolithiasis. *Compend Contin Educ Vet.* 2008;30(8):447-55.
4. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest.* 2005;115(10):2598-608.
5. Grases F, Sohnel O. Mechanism of oxalocalcic renal calculi generation. *Int Urol Nephrol.* 1993;25(3):209-14.
6. Hodgkinson A, Pyrah LN. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Br J Surg.* 1958;46(195):10-8.
7. Lemann Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest.* 1966;45(10):1608-14.
8. Cvijetić S, Furedi-Milhofer H, Babić-Ivančić V, Tucak A, Galić J, Dekanić-Ožegović D. Bone mineral density loss in patients with urolithiasis: a follow-up study. *Arch Med Res.* 2002;33(2):152-7.
9. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, Carvalho AB, Draibe SA, Ajzen H, i sur. Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol.* 1994;42(3):175-82.
10. Tucak A, Cvijetić S, Babić-Ivančić V, Dekanić-Ožegović D, Karner I, Zorić I. Bone mineral density and calcium metabolism in patients with urolithiasis. *Per Biol.* 2000;102(1):77-81.
11. Cvijetić S, Grazio S, Kaštelan D, Koršić M. [Epidemiology of osteoporosis]. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2007;58(1):13-8.
12. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008;28(2):120-32.
13. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest.* 1974;54(2):387-400.
14. Pak CY, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt C, Breslau NA i sur. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med.* 1980;69(1):19-30.
15. Fournier A, Ghazali A, Bataille P. Bone involvement in idiopathic calcium stone former. U: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, urednici. *Kidney stones: medical and surgical management.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. str. 921-40.
16. Trinchieri A. Bone mineral content in calcium renal stone formers. *Urol Res.* 2005;33(4):247-53.
17. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Sinicropi G, Rizzoli E, La Manna G, i sur. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol.* 2003;16(2):260-6.
18. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Calo L, Tasca A, Dalle Carbonare L, i sur. Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol.* 1998;50(2):94-100.
19. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KH, Baylink DJ, Avioli LV, i sur. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(1):138-45.
20. Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E, Meyer-Sabellek W, Massry SG. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(4):654-8.
21. Burckhardt P, Jaeger P. Secondary hyperparathyroidism in idiopathic renal hypercalciuria: fact or theory? *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(3):550-5.
22. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison AF, Dreyer BE. Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med.* 1984;311(2):73-80.
23. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, el Esper N, i sur. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.* 1991;39(6):1193-205.
24. Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, Sorrentino M, Castaldo R, Manno G, i sur. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and fasting idiopathic hypercalciuria in recurrent stone-forming patients. *Urology.* 2004;64(4):833-8.
25. Liu CC, Huang CH, Wu WJ, Huang SP, Chou YH, Li CC, i sur. Association of vitamin D receptor (Fok-I) polymorphism with the clinical presentation of calcium urolithiasis. *BJU Int.* 2007;99(6):1534-8.
26. Bid HK, Kumar A, Kapoor R, Mittal RD. Association of vitamin D receptor-gene (FokI) polymorphism with calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol.* 2005;19(1):111-5.
27. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66(1):140-6.
28. Hess B, Ackermann D, Essig M, Takkinen R, Jaeger P. Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: role of protein intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(6):1916-21.
29. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol.* 1992;262:F442-8.
30. Von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A. Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(6):1567-73.
31. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, i sur. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(7):3597-602.
32. Rifas L. Bone and cytokines: beyond IL-1, IL-6 and TNF-alpha. *Calcif Tissue Int.* 1999;64(1):1-7.
33. Gomes SA, dos Reis LM, Noronha IL, Jorgetti V, Heilberg IP. RANKL is a mediator of bone resorption in idiopathic hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1446-52.
34. Thomson BM, Saklatvala J, Chambers TJ. Osteoblasts mediate interleukin 1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts. *J Exp Med.* 1986;164(1):104-12.
35. Filippini P, Mannarelli C, Pacifici R, Grossi E, Moretti I, Tini S, i sur. Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalciuria. *Calcif Tissue Int.* 1988;43(2):61-6.
36. Wark JD, Larkins RG, Eisman JA, Martin TJ. Prostaglandins and 25 hydroxy vitamin D1 a-hydroxylase, in Vitamin D, basic research and its clinical application. U: Norman AN, urednici. *Vitamin D, basic research and its clinical application.* Berlin-New York: Walter de Gruyter; 1977. str. 563-6.
37. Tashjian AH, Jr, Voelkel EF, Lazzaro M, Goad D, Bosma T, Levine L. Tumor necrosis factor-alpha (cachectin) stimulates bone resorption in mouse calvaria via a prostaglandin-mediated mechanism. *Endocrinology.* 1987;120(5):2029-36.
38. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J Immunol.* 1987;138(3):775-9.
39. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature.* 1986;319(6053):516-8.
40. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y i sur. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol.* 1990;145(10):3297-303.
41. Vogel SN, Douches SD, Kaufman EN, Neta R. Induction of colony stimulating factor in vivo by recombinant interleukin 1 alpha and recombinant tumor necrosis factor alpha 1. *J Immunol.* 1987;138(7):2143-8.

42. Takahashi N, Udagawa N, Akatsu T, Tanaka H, Shionome M, Suda T. Role of colony-stimulating factors in osteoclast development. *J Bone Miner Res.* 1991;6(9):977-85.
43. MacDonald BR, Mundy GR, Clark S, Wang EA, Kuehl TJ, Stanley ER, i sur. Effects of human recombinant CSF-GM and highly purified CSF-1 on the formation of multinucleated cells with osteoclast characteristics in long-term bone marrow cultures. *J Bone Miner Res.* 1986;1(2):227-33.
44. Morodrowski D, Lomri A, Marie PJ. Endogenous GM-CSF is involved as an autocrine growth factor for human osteoblastic cells. *Bone.* 1995;17:586.
45. Ghazali A, Fuentes V, Desaint C, Bataille P, Westeel A, Brazier M, i sur. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):32-8.
46. Kleinman JG, Wesson JA, Hughes J. Osteopontin and calcium stone formation. *Nephron Physiol.* 2004;98(2):43-7.
47. Standal T, Borset M, Sundan A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol.* 2004;26(3):179-84.
48. McKane WR, Khosla S, Egan KS, Robins SP, Burritt MF, Riggs BL. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1699-703.
49. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Bmj.* 1994;308(6936):1081-2.
50. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997;337(10):670-6.
51. Sakhaee K, Poindexter JR, Griffith CS, Pak CY. Stone forming risk of calcium citrate supplementation in healthy postmenopausal women. *J Urol.* 2004;172(3):958-61.
52. Pak CY, Peterson RD, Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis. *J Urol.* 2002;168(1):31-4.
53. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 1997;158(6):2069-73.
54. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Löffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1651-8.
55. Dvorak MM, De Jossineau C, Carter DH, Pisitkun T, Knepper MA, Gamba G, i sur. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(9):2509-16.
56. Thamilselvan S, Khan SR, Menon M. Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Urol Res.* 2003;31(1):3-9.
57. Thamilselvan S, Menon M. Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. *BJU Int.* 2005;96(1):117-26.
58. Itoh Y, Yasui T, Okada A, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. Preventive effects of green tea on renal stone formation and the role of oxidative stress in nephrolithiasis. *J Urol.* 2005;173(1):271-5.
59. Pragasam V, Kalaiselvi P, Sumitra K, Srinivasan S, Varalakshmi P. Counteraction of oxalate induced nitrosative stress by supplementation of l-arginine, a potent antilithic agent. *Clin Chim Acta.* 2005;354(1-2):159-66.
60. Altindag O, Erel O, Soran N, Celik H, Selek S. Total oxidative/antioxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2008;28(4):317-21.
61. Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Yano M. Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids. *Osteoporos Int.* 2008;19(2):211-9.
62. Wimalawansa SJ. Rationale for using nitric oxide donor therapy for prevention of bone loss and treatment of osteoporosis in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1117:283-97.
63. Black D, Rosen JC. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis, in primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Favus MJ, urednici. Washington DC: American society for bone and mineral research. 1996. str. 277-83.
64. Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K, Sekiguchi C, Fukunaga M, Kohri K, i sur. Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res.* 2004;19(11):1771-8.
65. Senzaki H, Yasui T, Okada A, Ito Y, Tozawa K, Kohri K. Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model. *Urol Res.* 2004;32(3):223-8.

UROLITHIASIS AND OSTEOPOROSIS: CLINICAL RELEVANCE AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

Ines Bilić-Ćurčić¹, Tomislav Kizivat¹, Jasminka Milas-Ahić¹, Martina Smolić¹, Robert Smolić¹,
Ivan Mihaljević², Antun Tucak¹

¹Department for Mineral Metabolism, School of Medicine Osijek, J.J. Strossmayer University

²Department for Nuclear Medicine, School of Medicine Osijek, J.J. Strossmayer University

Corresponding author: Tomislav Kizivat*
School of Medicine Osijek, J.J. Strossmayer University,
31 000 Osijek, Huttlerova 4, Croatia
tel: 031 521 809 ili 098 908 2821
e-mail: Tomislav-Kazivat@email.com

Review

ABSTRACT

Several clinical and epidemiological studies revealed increased bone turnover and lower bone mass in patients with urolithiasis. Bone mass loss is particularly evident in idiopathic calcium stone formers. However, pathogenetic mechanisms and factors implicated in bone loss in these patients are still unknown. Dietary calcium restriction, increased intake of salt and animal proteins, vitamin D receptor polymorphisms are likely risk factors, while role of inflammatory cytokines, osteopontin and prostaglandin mediated bone resorption is yet to be determined. Regarding treatment and prevention, it has been proven that calcium supplements and high calcium diet with the addition of potassium alkali have an important role in prevention and treatment of both, urolithiasis and osteoporosis. Thiazide diuretics reduce hypercalciuria in renal tubules, and in addition promote osteoblast differentiation. Finally, bisphosphonates, a commonly used drugs in treatment of osteoporosis, show the potential to inhibit calcium stone formation, whereas a possible protective effect of antioxidants in bone loss and renal injury needs to be investigated further.

Key words: Bone density - physiology, immunology, drug effects; Hypercalciuria - diagnosis, etiology, physiopathology, classification, complications, metabolism, prevention & control, urine; Osteoporosis - etiology, physiopathology, complications, therapy, drug therapy, diet therapy, prevention & control; Prevention & control; Urolithiasis - diagnosis, epidemiology, etiology, physiopathology, complications, diet therapy, prevention & control, urine