

Apsorptivna hiperkalciurija u bolesnika s nefrolitijazom i normokalcemijom na području sjeveroistočne Slavonije i Baranje*

Ivica Matoš, Antun Tucak
i Darinka Dekanić

Odjel za urologiju Opće bolnice Osijek i Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada Sveučilišta u Zagrebu

Izvorni znanstveni rad
UDK 616.613-003.7
Prispjelo: 11. kolovoza 1989.

U 193 bolesnika s dokazanom nefrolitijazom i normokalcemijom s područja sjeveroistočne Slavonije i Baranje ambulantno je izvršena metabolička obrada (24-satna mokraća i dvosatni test mokraće natašte) da bi se dobili podaci o osnovnim patogenetskim skupinama stvaralaca kamenaca u ovoj populaciji. Hiperkalciurija je nađena u 65 (33 %) bolesnika, a prema Berlinovim kriterijima među ovim stvaralocima ka-

menaca 34 osobe (52,3 %) su svrstane u podgrupu »hiperapsorbera«. Ovi rezultati pokazuju da je i u stvaralaca kamenaca u našoj sredini apsorptivna hiperkalciurija najčešći metabolički poremećaj. Ustanovljeno je da se i vrijednosti osnovnih fizioloških varijabli, kao što su volumen 24-satne mokraće i klirens kreatinina, značajno razlikuju između pojedinih skupina stvaralaca kamenaca.

Cljučne riječi: nefrolitijaza, normokalcemija, apsorptivna hiperkalciurija

Nefrolitijaza je danas česta bolest, osobito u razvijenim zemljama Zapada,^{3,15,27,28,30} koja prema nekim autorima recidivira u preko 90 % slučajeva,^{10,31} te predstavlja svakoj zajednici značajan zdravstveni i socijalni problem. U terapiji ove bolesti danas postoje dva osnovna pristupa. Jedno je kirurški tretman, uglavnom novijim instrumentalnim tehnikama perokutanom nefrolitotomijom² i ekstrakorporalnom litotripsijom udarnim valovima (ESWL),⁸ kojima se odstranjuje postojeći kamenac iz bubrega i/ili mokraćnih puteva. Drugo je medikamentozni pristup, čiji glavni cilj je prevencija recidiva mokraćnih kamenaca — metafilaksa.²²

Istraživanja etiopatogeneze bubrežnih kamenaca zadnjih petnaestak godina pokazala su da se u preko 90 % stvaralaca kamenaca nalazi poremećaj nekog metaboličkog i/ili fiziološkog procesa.^{6,26} Stoga tokom dijagnostičkog postupka u bolesnika s nefrolitijazom treba identificirati ove poremećaje²⁶ kako bi se u svakom pojedinom slučaju omogućila selektivna, racionalna terapija te profilaksa, odnosno metafilaksa bolesti.

Hiperkalciurija je najčešći poremećaj koji se nalazi u stvaralaca kamenaca.^{7,13,24} Kako se u početku nije znao njen uzrok, nazvana je idiopatskom.¹ Kasnije se²⁰ povećana apsorpcija kalcija u probavnom traktu — apsorptivna hiperkalciurija — i povećano propuštanje minerala na nivou bubrega — renalna hiperkalciurija — navode kao osnovni patogenetski mehanizmi koji u osoba s bubrežnim kamencima dovode do povećanog lučenja kalcija u mokraći. Apsorptivna hi-

perkalciurija je najčešća forma hiperkalciurije koja se nalazi u bolesnika s nefrolitijazom i normokalcemijom.^{4,6,20,23} Prema dosada objavljenim podacima,^{4,6,26} ona se nalazi u 40 – 53 % ovih bolesnika i zato je zbog sprovođenja terapije bitno da se već tokom ambulantnog dijagnostičkog postupka izdvoje hiperapsorberi od ostalih stvaralaca kamenaca.

METODE

Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 193 bolesnika s dokazanom nefrolitijazom i normokalcemijom s područja sjeveroistočne Slavonije i Baranje. Ispitanici su izabrani metodom slučajnog izbora između bolesnika koji su zbog bubrežnih kamenaca liječeni na Odjelu za urologiju Opće bolnice Osijek, u periodu od 1980. do 1985. godine. Bilo je 87 žena i 106 muškaraca u dobi od 27 do 79 godina, koji osim urolitijaze nisu imali drugih znakova bolesti koje mogu utjecati na metabolizam kalcija i fosfata. Kreatinin u serumu bio je u svih ispitanika niži od 115 umol/l.

Testovi

U svih bolesnika ambulantno je izvršeno sakupljanje 24-satne mokraće na uobičajenoj prehrani i zatim je ujutro, natašte izvadena krv za određivanje kreatinina. Slijedeći dan sproveden je test dvosatne mokraće natašte. Ovim jednostavnim testom određuju se indeksi tubularne ekskrecije i reapsorpcije nekih minerala^{11,12,16,21} prema principima koje su postavili Nordin¹⁹ i Bijvoet⁵ s ciljem da se izvrši osnovna eva-

* Rad je izrađen uz financijsku pomoć Republičke zajednice za znanstveni rad SR Hrvatske i Commission of the European Communities Directorate General XII under the Program of International Scientific Cooperation.

luacija poremećaja mineralnog i metabolizma, posebice kalcija i fosfata. Test se sastoji u sakupljanju jutarnje mokraće kroz 2 sata, uz prethodno gladovanje od 15 sati. Radi održanja diureze tokom testa ispitanici su popili 600 mililitara destilirane vode. Sredinom testa izvađena je krv u sjedećem stavu uz minimalnu stazu.

Analize

Kalcij (Ca), fosfati (P) i kreatinin (Cr) u serumu (S) i mokraći određeni su na automatskom analizatoru »Greiner GSA II« standardnim metodama.

Klasifikacija

Smatra se da bolesnik ima hiperkalciuriju ako je kalcij u 24-satnoj mokraći bio viši od 7,5 mmola u muškaraca i 6,25 mmola u žena.¹³ Vrijednost kalcija u serumu do 2,70 mmol/l smatrana je normokalcemijom. Na osnovi biokemijskih analiza seruma i dvosatne mokraće izračunati su molarni omjer kalcija prema kreatininu (Ca/Cr), ekskrecija kalcija (Ca/E) i maksimum tubularne reapsorpcije fosfata (TmP/GFR) prema poznatim postupcima.^{16,17} Prema Berlinovim kriterijima⁴ stvaraoci kamenaca s hiperkalciurijom i normokalcemijom, koji su imali omjer Ca/Cr < 0,40 i TmP/GFR ≥ 0,75, svrstani su u podgrupu hiperapsorbera.

Statistička obrada

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i standardna pogreška ($\bar{x} + SP$). Značajnost razlike aritmetičkih sredina testirana je Studentovim t-testom za velike uzorke. Kao statistička značajnost uzeta je razina od 5%

REZULTATI I RASPRAVA

Od 193 ispitanika s nefrolitijazom koji su imali normalnu vrijednost kalcija u serumu (tablica 1), 65 (33%) je imalo hiperkalciuriju. Prema navodima u literaturi povećano izlučivanje kalcija u mokraći u stvaralaca kamenaca nalazi se u 30–60% slučajeva.^{4,7,9,13,18,20,29} Ovako široki raspon vrijednosti jednim dijelom uzrokovan je neujednačenošću kriterija koji su primjenjivani za definiranje hiperkalciurije, zatim velikom raznolikošću unosa kalcija hranom u raznim populacijama, te razlikama u statusu D-vitamina kod ispitanika koji žive na različitim geografskim širinama.

Prema Berlinovim kriterijima⁴ u ovoj studiji su među 65 stvaralaca kamenaca s hiperkalciurijom i normokalcemijom (tablica 1) nađene 34 osobe (52,3%) koje su svrstane u podgrupu hiperapsorbera. Gotovo isti postotak (51,2%) hiperapsorbera našao je Berlin⁴ u švedskoj populaciji, a vrlo slične postotke navode Smith i Berkseth²⁹ (44,6%), te Breslau i Pak⁶ (54,3%), koji su klasifikaciju izvršili na nešto drugačiji način.

Vrijednost kalcija u serumu (tablica 1) nisu se statistički značajno razlikovale između grupe stvaralaca kamenaca s normokalcemijom i obje podgrupe bolesnika s hiperkalciurijom, ali je srednja vrijednost razine ovog elektrolita u serumu, unutar normalnog fiziološkog raspona, bila najviša u hiperapsorbera, a najniža u podgrupi »ostali«. Srednja vrijednost razine fosfata u serumu bila je također unutar fiziološ-

kog raspona za sve tri prikazane skupine stvaralaca kamenaca, ali je razina ovog minerala bila statistički značajno viša u hiperapsorbera nego u ostale dvije skupine bolesnika. Najnižu vrijednost, gotovo na donjoj granici normalnog raspona, imali su stvaraoci kamenaca iz podgrupe »ostali«. Poznato je da hipofosfatemija u stvaralaca kamenaca nastaje zbog smanjene tubularne reapsorpcije ovog iona.²⁵ Prema Peacocku²⁵ niska razina fosfata u serumu nalazi se samo u 30% bolesnika s bubrežnim kamencima. Naši rezultati ukazuju da ona nije česta u hiperapsorbera.

TABLICA 1.

Odabrane biokemijske varijable u serumu i mokraći kod osnovnih skupina bolesnika s nefrolitijazom i normokalcemijom

	Nefrolitijaza		
	Normokalcemijom (128)	Hiperkalciurija (65)	
		Hiperapsorberi (34)	Ostali (31)
Serum			
* Ca (mmol/l)	2,45 ± 0,01**	2,47 ± 0,02	2,43 ± 0,02
P (mmol/l)	0,81 ± 0,02	0,93 ± 0,03 ^d	0,78 ± 0,04
Mokraci – 24 ^h			
Ca (mmol/dan)	4,58 ± 0,14	8,99 ± 0,31 ^d	9,59 ± 0,58 ^d
Volumen (mmol/dan)	1275 ± 41	1461 ± 66 ^b	1433 ± 80 ^b
CCr (ml/min/1,73 m ²)	80 ± 2	104 ± 5 ^d	93 ± 4 ^c

(** $\bar{x} \pm SP$) Broj osoba u skupini. *Objašnjenje kratica nalazi se u tekstu. bp < 0,02; cp < 0,01; dp < 0,001 u odnosu na grupu s normokalcemijom

TABLICA 2.

Indeksi tubularnog transporta kalcija i fosfata u osnovnih podgrupa bolesnika s nefrolitijazom i normokalcemijom

	Nefrolitijaza		
	Normokalcemijom (128)	Hiperkalciurija (65)	
		Hiperapsorberi (34)	Ostali (31)
*Ca/Cr (molarni omjer u 2-satnoj mokraći)	0,20 ± 0,01 ^{d**}	0,21 ± 0,01 ^d	0,35 ± 0,04
CaE (mmol/l)	0,017 ± 0,001 ^d	0,017 ± 0,001 ^d	0,029 ± 0,003
TmP/CFR (mmol/l)	0,88 ± 0,03 ^c	1,09 ± 0,06 ^d	0,78 ± 0,05

(** $\bar{x} \pm SP$) Broj osoba u skupini. *Objašnjenje kratica nalazi se u tekstu. dp < 0,001 u odnosu na podgrupu »ostali«
cp < 0,01 u odnosu na podgrupu »hiperapsorbera«

TABLICA 3.

Usporedba karakterističnih varijabli metabolizma kalcija u bolesnika s nefrolitijazom iz podgrupe »hiperapsorbera« u dvije studije

	Hiperapsorberi	
	Berlin ⁴ (37)	Ova studija (34)
* S Fosfati (mmol/l)	0,95 ± 0,03**	0,93 ± 0,03
Ca/Cr (molarni omjer u 2-satnoj mokraći)	0,25 ± 0,02	0,21 ± 0,01
TmP/GFR (mmol/l)	0,94 ± 0,03 ^a	1,09 ± 0,06
Ca – 24-satna mokraci (mmol/dan)	9,14 ± 0,35	8,99 ± 0,31

(** $\bar{x} \pm SP$) Broj osoba u skupini. *Objašnjenje kratica nalazi se u tekstu. ap < 0,05 u odnosu na skupinu »ova studija«

Poznato je da bolesnici s nefrolitijazom izlučuju nešto više urina i imaju nešto veći klirens kreatinina nego osoba bez kamenaca.¹⁴ Rezultati ove studije (tablica 1) pokazali su da se statistički značajno više vrijednosti za ove varijable nalaze u obje podgrupe bolesnika s hiperkalciurijom u odnosu na grupu stvaralaca kamenaca s normokalcijom. Hiperapsorberi su, kao i stvaraoci kamenaca s normokalcijom (tablica 2), unutar normalnog fiziološkog raspona, imali značajno nižu srednju vrijednost za indekse tubularne ekskrecije kalcija (Ca/Cr, CaE) nego bolesnici s hiperkalciurijom iz podgrupe »ostali«, gdje su srednje vrijednosti bile prema gornjoj granici normale. Osim toga, hiperapsorberi su također unutar normalnog fiziološkog raspona imali statistički značajno višu srednju vrijednost za TmP/GFR (tablica 2) nego stvaraoci kamenaca s hiperkalciurijom iz podgrupe »ostali« i oni iz grupe s normokalcijom, što je nađeno i u drugim studijama.⁴

Uspoređujući apsolutne vrijednosti za karakteristične varijable metabolizma kalcija u bolesnika s nefrolitijazom iz podgrupe hiperapsorbera iz naše i

Berlinove studije⁴ (tablica 3) ustanovljeno je da se samo vrijednost za TmP/GFR statistički značajno razlikuje između ovih studija. U naših ispitanika vrijednost za tubularni maksimum reapsorpcije fosfata bila je viša nego u švedskoj populaciji. Na temelju za sada poznatih podataka o tim populacijama za ovu razliku se ne može dati prihvatljivo objašnjenje.

ZAKLJUČAK

Rezultati ove studije pokazali su da je apsorptivna hiperkalciurija u populaciji stvaralaca kamenaca i u našoj sredini najčešći metabolički poremećaj, te da se nalazi u 52,3% bolesnika s hiperkalciurijom i normokalcemijom. Nađeno je da se i vrijednosti osnovnih fizioloških varijabli, kao što su to volumen 24-satnog urina i klirens kreatinina, poput onih već prije opisanih za indekse tubularnog transporta kalcija i fosfata, značajno razlikuju između pojedinih skupina stvaralaca kamenaca.

LITERATURA

1. Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalcaemia. A preliminary report. Proc Roy Soc Med 1953; 46:1077–81.
2. Alken P, Hautschemreiter G, Günther R, Marberger M. Percutaneous stone manipulation. J Urol 1981; 125:463–6.
3. Andersen DA. A survey of the incidence of urolithiasis in Norway from 1853 to 1960. J Oslo City Hospital 1966; 16:101–47.
4. Berlin T. Proposed criteria for identifying hyperabsorbers among normocalcaemic renal stone formers. Scand J Urol Nephrol 1987; 21:103–7.
5. Bijvoet OLM. Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. Clin Sci 1969; 37:23–36.
6. Breslau NA, Pak CYC. Metabolic evaluation. U: Roth RA, Finlayson B, eds; Stone clinical management of urolithiasis. Baltimore, Williams and Wilkins 1983; 168–80.
7. Broadus AE, Burtis WJ, Orcn DA, Sartori L, Gay L, Ellison AF, Insogna KL. Concerning the pathogenesis of idiopathic hypercalcaemia. U: Linari F, Marangella M, Bruno M, eds; Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. Basel–München–Paris–London–New York–New Delhi–Singapore–Tokyo–Sydney: Karger 1987; 127–36.
8. Chaussy CH, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet 1980; 2:1256–8.
9. Coe FL, Kavalach AG. Hypercalcaemia and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. New Engl J Med 1974; 291:1344–50.
10. Coe FL, Keck J, Norton ER. The natural history of calcium urolithiasis. JAMA 1977; 238–1519–23.
11. Čačić Z. Indeksi tubularne reapsorpcije kalcija i fosfata. Normalne vrijednosti. Diplomski rad, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 1983.
12. Duvančić S. Kalcij u serumu i omjer kalcija i kreatinina u urinu u odnosu na dob i spol. Diplomski rad, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 1983.
13. Hodgkinson A, Pvrak LN. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. Br J Surg 1958; 46:10–8.
14. Hodgkinson A. Relations between oxalic acid, calcium, magnesium and creatinine excretion in normal men and male patients with calcium oxalate kidney stones. Clin Sci Mol Med 1974; 46:357–67.
15. Ljunghall S. Incidence of renal stones in western countries. U: Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W, eds; Urolithiasis and related clinical research. New York–London: Plenum Press 1985; 31–7.
16. Matoš I, Tucak A, Galić J, Kuveždić M, Dlouhy B, Tominac Č, Dekanić D. Indeksi tubularne ekskrecije i reapsorpcije fosfata u bolesnika s urolitijazom i zdravih osoba s područja sjeveroistočne Slavonije i Baranje. Med Vjesn 1985; 17:175–8.
17. Need AG, Guerin MD, Pain RW, Hartly TF, Nordin BEC. The tubular maximum for calcium reabsorption: normal range and correction for sodium excretion. Clin Chim Acta 1985; 150:87–93.
18. Nordin BEC, Peacock M, Wilkinson R. Hypercalcaemia and calcium stone disease. U: MacIntyre I, ed; Calcium metabolism and bone disease. London–Philadelphia–Toronto: W. B. Saunders Co Ltd, 1972; 169–83.
19. Nordin BEC, Peacock M, Wilkinson R. Hypercalcaemia and calcium stone disease. Clin Endocrinol Metab 1973; 1:169–83.
20. Pak CYC, Ohata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalcaemias. Causes, parathyroid function and diagnostic criteria. J Clin Invest 1974; 54:387–400.
21. Pak CYC, Kaplan RA, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalcaemias. N Engl J Med 1975; 292:497–500.
22. Pak CYC. Prevention of recurrent nephrolithiasis. U: Pak CYC ed; Renal stone disease. Pathogenesis, prevention and treatment. Boston: Martinus Nijhoff Publishing 1987; 165–99.
23. Peacock M, Hodgkinson A, Nordin BEC. Importance of dietary calcium in the definition of hypercalcaemia. Br Med J 1967; 3:469–71.
24. Peacock M, Knowles F, Nordin BEC. Effect of calcium administration and deprivation on serum and urine calcium in stone-forming and control subjects. Br Med J 1968; 729–31.
25. Peacock M, Marshall RW, Robertson WG, Varnavides CK. Renal stone disease in primary hyperparathyroid and idiopathic stone-formers: diagnosis, etiology and treatment. U: Finlayson B, Thomas WC, eds; Colloquium on renal lithiasis. Gainesville: University Press of Florida 1976; 339.
26. Preminger GM, Harvey JA. Diagnostic considerations. U: Pak CYC ed; Renal stone disease. Pathogenesis, prevention and treatment. Boston: Martinus Nijhoff Publishing 1987; 143–64.
27. Radonić M, Marinković M, Butković–Dimov D. Nefrolitijaza u Dalmaciji. Urol Arh 1981; 15:89–96.
28. Robertson WG, Peacock M, Baker M, Marshall VH, Pearlman B, Speed R, Sergeant V, Smith A. Epidemiological studies on the prevalence of urinary stone disease in Leeds. U: Ryall RL, Brockis JG, Marshall VR, Finlayson B, eds; Urinary stone. Melbourne–Edinburgh–London–New York: Churchill Livingstone 1984; 6–10.
29. Smith CL, Berkseth RO. Lock of relationship between urinary calcium excretion and sodium excretion in stone-formers with high-fasting calcium creatinine ratios. Urol Res 1988; 16/211 (abst).
30. Valek M, Tucak A, Marijanović D, Mutavdžić R, Barišić I, Galić J, Peljhan V, Butković S, Vranješ Z, Simundić D, Matoš I. Prevalencija urolitijaze u nekoliko populacijskih skupina sjeveroistočne Slavonije i Baranje. Med Vjesn 1984; 16:123–6.
31. Williams RE. Long-term survey of 548 patients with upper urinary tract stones. Br J Urol 1963; 35:416–37.

Abstract

ABSORPTIVE HYPERCALCIURIA IN PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS AND NORMOCALCEMIA IN THE REGION OF NORTH-EASTERN SLAVONIA AND BARANIA

Ivica Matoš, Antun Tucak
and Darinka Dekanić

Department of Urology General Hospital Osijek
Institute of Medical Research and Work Medicine,
Zagreb

In 193 normocalcemic stone-formers from the district of north-eastern Slavonia and Barania the main metabolic disorders were identified and the rate of occurrence was determined. The patients were stud-

ed using two-hour urine samples collected in the morning after 15 hours of fasting and 24-hour urine samples taken from subjects on usual diet. Hypercalciuria was found in 65 subjects (33 %). By Berlin's criteria 34 patients (52.3 %) were identified as hyperabsorbers. Elementary physiological variables, such as the mean 24-hour urine volume and creatinine clearance were significantly different among particular subgroups of stone-formers. The results of the study showed absorptive hypercalciuria to be the most common metabolic disorder among stone-formers in Yugoslav population as the whole.

Key words: kidney stones, normocalcemia

Received: August 11th 1989