

Articolo originale

Caratteristiche cliniche dei pazienti con sindrome metabolica e nefrolitiasi recidivante da ossalato di calcio

F. De Pascale, R. Muscariello, G. Zampa, G. De Filippo, D. Rendina, P. Strazzullo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

CHARACTERISTIC CLINICAL AND BIOCHEMICAL PROFILE OF RECURRENT CALCIUM-OXALATE NEPHROLITHIASIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Abstract. Metabolic syndrome is a risk factor for nephrolithiasis. This study was performed to evaluate the clinical and biochemical profile of calcium-oxalate nephrolithiasis in stone formers with metabolic syndrome.

A total of 526 recurrent stone formers, 184 of them with metabolic syndrome, and 214 controls were examined. Stone formers with metabolic syndrome showed higher sodium excretion [mean (95% confidence interval), 196 (176-218) vs 160 (150-168) mmol/24h; $p < 0.01$] and lower citrate excretion [2.23 (1.99-2.58) vs 2.84 (2.51-3.17) mmol/24 h; $p < 0.01$] compared to controls, whereas stone formers without metabolic syndrome showed higher calcium and oxalate excretion [5.43 (5.01-5.82) vs 3.58 (2.84-4.19) and 0.34 (0.32-0.36) vs 0.26 (0.20-0.31) mmol/24h for calcium and oxalate, respectively; $p < 0.01$] and lower citrate excretion [2.18 (1.98-2.38) vs 2.84 (2.51-3.17) mmol/24 h; $p < 0.01$] compared to controls.

The biochemical profiles was significantly different between stone formers with metabolic syndrome and those without. Dietary habits play a central role in the pathogenesis of nephrolithiasis in stone formers with metabolic syndrome.

KEY WORDS. Nephrolithiasis, Metabolic syndrome, Sodium, Citrate



Francesca De Pascale

Introduzione

La sindrome metabolica (SM) è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza in uno stesso individuo di almeno tre dei seguenti fattori di rischio cardiovascolari: obesità, disturbi dell'omeostasi glicidica, dislipidemia, ipertensione arteriosa. La sua presenza è legata a un aumento globale della morbilità e mortalità, in particolare per patologie cardiovascolari, ed è un fattore di rischio per altre patologie a genesi multifattoriale, tra cui la nefrolitiasi da sali di calcio-ossalato (NL-CaOx), la forma più frequente di nefrolitiasi idiopatica (1-5). Scopo del presente lavoro è confrontare le caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti con NL-CaOx e SM con quelle osservate nei pazienti con NL-CaOx senza SM e nei controlli sani.

Materiali e Metodi

Sono stati esaminati i parametri clinici e biochimici di 526 pazienti caucasici con NL-CaOx recidivante (espulsione o rimozione chirurgica di 2 o più calcoli di ossalato di calcio) e di 214 soggetti senza storia di NL.

Di questi pazienti sono stati valutati altezza, peso, indice di massa corporea (IMC), pressione arteriosa (6), glicemia, trigliceridemia, HDL-colesterolemia, calcemia totale, fosforemia, magnesemia, cloremia, sodiemia e postassiemia, PTH sierico, 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, uricemia, creatininemia, esame delle urine a digiuno (tre ore dopo la prima minzione); sulla raccolta delle urine delle 24h (7) sono stati valutati pH, creatinina, calcio, fosfato, sodio, potassio, cloro, magnesio, ossalato, citrato, acido urico e cistina (8, 9).

Per ogni individuo è stato calcolato il Family History Score per nefrolitiasi (FHS-NL), una stima del rischio familiare per nefrolitiasi basata sul confronto tra il

numero di eventi osservati nella famiglia dell'individuo in esame e il numero di eventi attesi (10). L'indice di sovrassaturazione urinaria per ossalato di calcio (APCaOx) è stato calcolato sulla base della formula di Hess e Tiselius (11). Ad ogni soggetto è stato somministrato un questionario alimentare precedentemente validato (<http://www.olivettiheartstudy.org/databankmaterials.asp>) per valutare l'intake calorico totale e dei singoli macronutrienti.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il programma di calcolo SPSS-13. I dati sono espressi come media (95% intervallo di confidenza) e come valori assoluti (valore percentuale) per le variabili continue e discrete. Il test chi-quadro e l'analisi della varianza, con eventuale correzione di Bonferroni, sono stati utilizzati per verificare le differenze tra i gruppi per le variabili non parametriche e parametriche in esame. L'analisi di regressione logistica è stata utilizzata per stimare l'associazione di una data variabile con la presenza di NL-CaOx correggendo per i fattori confondenti. I risultati di questa analisi sono stati espressi come Rischio Relativo (95% intervallo di confidenza).

Risultati

Dei 526 pazienti con NL-CaOx arruolati nello studio, 184 (35%) rientravano nei criteri diagnostici della SM. Nessuno dei controlli sani presentava i criteri minimi per formulare la diagnosi di SM. I soggetti con NL-CaOx e SM avevano un'età media e un IMC significativamente superiori rispetto ai soggetti con NL-CaOx senza SM e ai controlli. I soggetti con NL-CaOx e SM presentavano una maggiore prevalenza del sesso femminile, un'età

d'insorgenza di NL più avanzata e un maggior numero di episodi di NL rispetto ai soggetti con NL-CaOx senza SM. Viceversa, il FHS-NL era più alto nei soggetti con NL-CaOx senza SM (Tab. I).

All'analisi univariata, i soggetti con NL-CaOx e SM eliminavano nelle 24h un maggior volume di urine e una maggiore quantità di calcio, sodio, acido ossalico ed acido urico con le urine rispetto ad entrambi gli altri gruppi, in assenza di significative differenze nell'auto-riferito introito alimentare dei principali nutrienti e nei livelli ematici dei principali elettroliti e dei parametri di funzionalità renale e paratiroidea. Come atteso, i due gruppi affetti da NL-CaOx presentavano un'escrezione urinaria di citrato inferiore e valori più elevati di APCaOx rispetto ai controlli (Tab. II).

Un primo modello di regressione logistica multivariata indicava che l'escrezione urinaria di sodio e citrato nelle 24h erano indipendentemente associate alla presenza di nefrolitiasi nei soggetti con NL-CaOx e SM, mentre un secondo modello indicava che l'escrezione urinaria di calcio, citrato e ossalato nelle 24h erano significativamente associate alla comparsa di nefrolitiasi nei soggetti con NL-CaOx senza SM. In entrambi i modelli, l'associazione era valida dopo correzione per età, IMC, sesso e per tutte le variabili biochimiche presenti nella Tabella II (Fig. 1).

Discussione

La SM e la NL sono disturbi multifattoriali molto comuni nella popolazione adulta dei paesi industrializzati e, negli ultimi anni, studi epidemiologici e clinici hanno evidenziato l'esistenza di stretti legami fisiopatologici tra essi (3-5). I risultati del nostro studio dimostrano che

TABELLA I - CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI CON NL-CAOX CON O SENZA SM E DEI CONTROLLI SANI

	NL-CaOx		Controlli
	con SM	senza SM	
Numero	184	342	214
Maschi:Femmine	81:103A	185:157	111:103
Età media (anni)	47.4 (43.6-50.2)B	39.3 (37.3-41.4)	40.7 (38.1-42.1)
Indice di massa corporea (Kg/m ²)	30.4 (29.1-31.6)B	25.2 (24.5-26.1)	26.1 (24.8-27.8)
Età di esordio di NL-CaOx (anni)	37.1 (33.2-41.0)A	29.3 (27.5-31.2)	-----
Episodi di NL-CaOx	7.7 (6.2-9.1)A	4.8 (4.1-5.5)	-----
NL-FHS	0.97 (0.15-1.89)	1.87(0.94-2.75)C	0.65 (0.15-1.05)
Kcalorie totali (Kcal/24h)	2295 (2156-2426)	2131 (2008-2267)	2094 (2005-2261)

NL-CaOx: pazienti con nefrolitiasi recidivante da ossalato di calcio. MS: sindrome metabolica. NL-FHS: family history score per nefrolitiasi.

A: p<0.05 vs. NL-CaOx senza SM; B: p<0.05 vs. NL-CaOx senza SM e controlli; C: p<0.05 vs. NL-CaOx con SM e controlli; D: p<0,05 vs. controlli; E: p<0.05 vs. NL-CaOx.

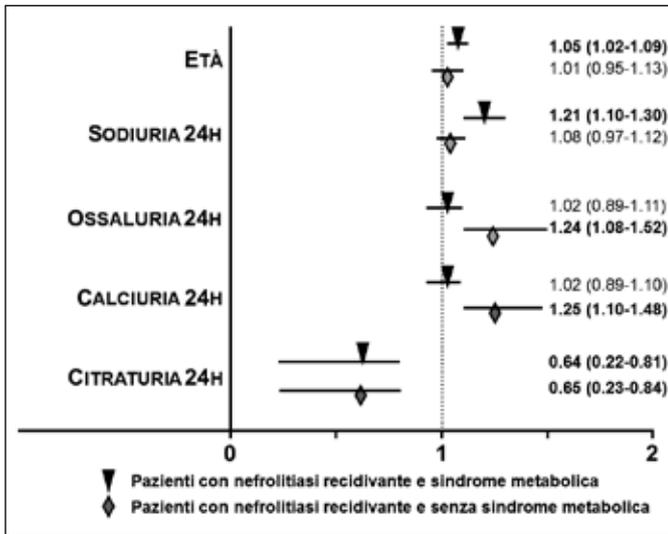


Fig. 1 - Confronto tra i parametri clinici e biochimici correlati alla comparsa di nefrolitiasi da calcio-ossalato in pazienti calcolotici con e senza sindrome metabolica. Due modelli distinti di regressione logistica sono stati utilizzati per confrontare i soggetti calcolotici con sindrome metabolica con i controlli (primo modello) e i soggetti calcolotici senza sindrome metabolica con i controlli (secondo modello). I dati sono espressi come odds ratio (95% intervallo di confidenza). Le variabili evidenziate in grassetto sono significativamente associate alla presenza di calcolosi renale nei due gruppi di pazienti.

i pazienti calcolotici con SM hanno un peculiare profilo clinico rispetto ai calcolotici senza SM: essi infatti presentano un'età media di esordio di NL più avanzata, un maggior numero di episodi di NL e un più basso punteggio di FHS-NL. Nel complesso, questi dati suggeriscono che i fattori ambientali svolgono un ruolo preponderante nella genesi della NL-CaOx in pazienti con SM rispetto ai fattori genetici. Questa speculazione è confermata dall'evidenza sperimentale che l'elevata escrezione urinaria di sodio, indice attendibile del suo introito alimentare, è un fondamentale fattore di rischio biochimico nella patogenesi della NL-CaOx associata a SM. L'introito e la conseguente escrezione di sodio, infatti, influenzano significativamente l'assorbimento intestinale e l'escrezione renale di calcio e di ossalato: una maggiore quantità di sodio nella dieta può favorire la formazione di ossalato di sodio facilmente assorbibile a livello intestinale, aumentando così il carico di ossalato che viene filtrato al rene; in parallelo, il carico maggiore di sodio filtrato tende a diminuire il riassorbimento tubulare del calcio, aumentando così l'ossalato di calcio che sovrasatura le urine, aumentando quindi la formazione di calcoli di calcio ossalato (12). Un altro dato interessante è che la riduzione dell'escrezione urinaria di citrato è il solo fattore di rischio metabolico per NL che è stato riscontrato in entrambi i gruppi di calcolotici, confermando il suo ruolo primario nella patogenesi della NL-CaOx (13, 14).

TABELLA II - PARAMETRI URINARI DEI PAZIENTI CON NL-CAOX CON O SENZA SM E DEI CONTROLLI

	NL-CaOX		Controlli
	con SM	senza SM	
Volume (l/24h)	1.96 (1.76-2.16)B	1.37 (1.20-1.62)	1.51 (1.42-1.68)
pH a digiuno	5.6 (5.2-5.8)	5.4 (5.2-5.7)	5.3 (5.1-5.6)
Calcio (mmol/ 24h)	6.43 (5.35-7.51)B	5.43 (5.01-5.82)D	3.58 (2.84-4.19)
Magnesio (mmol/24h)	3.58 (3.25-3.90)	3.61 (3.39-4.08)	4.21 (3.51-5.09)
Fosfato (mmol/24h)	24.6 (22.2-27.0)	23.1 (21.9-24.4)	23.0 (15.2-30.8)
Citrati (mmol/24h)	2.23 (1.99-2.58)D	2.18 (1.98-2.38)D	2.84 (2.51-3.17)
Sodio (mmol/24h)	196 (176-218)B	165 (155-174)	160 (150-168)
Ossalato (mmol/24h)	0.43 (0.34-0.49)B	0.34 (0.32-0.36)D	0.26 (0.20-0.31)
Urati (mmol/24h)	3.24 (2.78-3.70)B	2.76 (2.61-2.91)	2.76 (1.75-3.77)
AP CaOx index	1.41 (1.31-1.59)D	1.40 (1.35-1.45)D	0.63 (0.53-0.73)

NL-CaOx = pazienti con nefrolitiasi recidivante da ossalato di calcio; MS = sindrome metabolica; B = p<0.05 vs NL-CaOx senza SM e controlli; D = p<0.05 vs controlli

L'elevata prevalenza di donne nei soggetti con NL-CaOx e SM può spiegare, almeno in parte, l'aumentata prevalenza di donne affette da nefrolitiasi osservata nelle più recenti indagini epidemiologiche (15, 16).

Conclusioni

La nefrolitiasi da ossalato di calcio rientra a pieno titolo tra le patologie strettamente connesse alla sindrome metabolica; l'insieme dei dati conferma la necessità di elaborare opportune strategie di intervento multidisciplinare nell'ambito della prevenzione della nefrolitiasi e dei danni da essa causati.

Riassunto

La sindrome metabolica è un fattore di rischio per nefrolitiasi. Questo studio è stato effettuato per valutare il profilo clinico e biochimico di pazienti con nefrolitiasi recidivante da ossalato di calcio e sindrome metabolica. Sono stati arruolati un totale di 526 calcolotici, 184 dei quali con sindrome metabolica, e 214 controlli. I calcolotici con sindrome metabolica hanno mostrato un'escrezione di sodio superiore [media (95% intervallo di confidenza), 196 (176-218) vs 160 (150-168) mmol/24h; $p < 0.01$] e un'escrezione di citrato inferiore [2.23 (1.99-2.58) vs 2.84 (2.51-3.17) mmol/24 h; $p < 0.01$] rispetto ai controlli; i calcolotici senza sindrome metabolica hanno mostrato una escrezione di ossalato e di calcio maggiore [5.43 (5.01-5.82) vs 3.58 (2.84-4.19) e 0.34 (0.32-0.36) vs 0.26 (0.20-0.31) mmol/24h per calcio e ossalato, rispettivamente; $p < 0.01$] e un'escrezione di citrato inferiore rispetto ai controlli [2.18 (1.98-2.38) vs 2.84 (2.51-3.17) mmol/24 h; $p < 0.01$].

Il profilo biochimico dei calcolotici con e senza sindrome metabolica è quindi significativamente differente.

Il risultato di questo studio evidenzia come le abitudini alimentari svolgano un ruolo centrale nella patogenesi della nefrolitiasi recidivante da ossalato di calcio in pazienti con sindrome metabolica.

Parole Chiave. Nefrolitiasi, Sindrome metabolica, Sodio, Citrato

Indirizzo degli Autori:

Prof. Pasquale Strazzullo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

via Sergio Pansini 5

80131 Napoli

strazzul@unina.it

Referenze

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
2. Rendina D, De Filippo G, Zampa G, Muscariello R, Mossetti G, Strazzullo P. Revisione critica della letteratura internazionale di pertinenza internistica prodotta nel biennio 2007-2008 sul tema della nefrolitiasi. *GTN&D* 2009; 21: 49-52.
3. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, et al. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 900-06.
4. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-74.
5. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 741-7.
6. Linee Guida SIIA sulla misurazione convenzionale e automatica della pressione arteriosa nello studio medico, a domicilio e nelle 24 ore. *Ipertensione Prev Cardiovasc* 2008, 63-115.
7. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Coenort P, Gallucci M; Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol* 2001; 40: 362-47.
8. Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and fasting idiopathic hypercalciuria in recurrent stone forming patients. *Urology* 2004; 64: 833-8.
9. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, Zampa G, Cioffi M, Strazzullo P. Livelli sierici di fibroblast growth factor 23 in pazienti con nefrolitiasi recidivante associata a perdita renale di fosfati. *GTN&D* 2005; 17: 20-3.
10. Mossetti G, Rendina D, Viceconti R, et al. The relationship of 3' vitamin D receptor haplotypes to urinary supersaturation of calcium oxalate salts and to age at onset and familial prevalence of nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2259-65.
11. Hess B, Tiselius HG. Physical-chemical process in kidney stone formation. In: Coe FL, Favus MJ eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 619-28.

12. Taylor EN, Curhan GC. Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1453-60.
13. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 2598-2608.
14. Amato M, Lusini ML, Nelli F. Epidemiology of nephrolithiasis today. *Urol Int* 2004; 72(Suppl 1): S1-5.
15. Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int* 2006; 69(4): 760-4.
16. Nowfar S, Palazzi-Churas K, Chang DC, Sur RL. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. *Urology* 2011; 78(5): 1029-33.