



Revisione critica della letteratura internazionale di pertinenza internistica prodotta nel biennio 2007-2008 sul tema della nefrolitiasi

D. Rendina¹, G. De Filippo², G. Zampa¹, R. Muscariello¹, G. Mossetti¹, P. Strazzullo¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

²Unità Operativa di Endocrinologia Pediatrica, A.O.R.N. "Gaetano Rummo", Benevento



D. Rendina

Premessa

La revisione critica della letteratura scientifica internazionale pubblicata nel biennio 2007-2008 sul tema della nefrolitiasi permette di identificare un filo conduttore unico ed un obiettivo comune alla

totalità degli articoli originali di pertinenza internistica prodotti. Il filo conduttore unico è quello di considerare la nefrolitiasi non come una patologia d'organo o di apparato ma come una patologia sistemica. L'obiettivo comune è quello di raggiungere una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono alla produzione del calcolo. A tal proposito, appare evidente lo sforzo che i principali gruppi di ricerca hanno compiuto nell'inquadrare clinicamente la nefrolitiasi nell'ambito di patologie multiorgano come la sindrome metabolica e nel considerare la produzione del calcolo renale una manifestazione clinica di disordini sistemici del metabolismo minerale come i disordini da perdita renale di fosfati. L'identificazione del legame patogenetico esistente tra la nefrolitiasi e questi quadri sistemici di pertinenza internistica costituisce a nostro parere il risultato scientificamente più rilevante raggiunto nel biennio in esame.

Nefrolitiasi e sindrome metabolica

La sindrome metabolica è una condizione clinica comune che colpisce circa il 20-25% della popolazione adulta dei Paesi industrializzati (1). Nonostante le diverse definizioni proposte dalle varie società scientifiche negli

ultimi decenni, è possibile identificare in obesità viscerale, dislipidemia, alterazioni del metabolismo glucidico ed ipertensione arteriosa i suoi elementi clinici costitutivi (2). La coesistenza di questi fattori metabolici incrementa in maniera esponenziale il rischio di comparsa di diabete, malattie cardiovascolari ed insufficienza renale cronica, oltre a determinare un aumento significativo del rischio di mortalità per ogni causa (1, 2). Negli anni precedenti al biennio in esame, studi di popolazione avevano dimostrato un'associazione significativa tra alcuni degli elementi clinici costitutivi la sindrome metabolica, in particolare l'obesità, l'iperglicemia e l'ipertensione arteriosa, e la prevalenza di nefrolitiasi e/o l'escrezione urinaria dei fattori di rischio metabolici ad essa associati (3-8). Non erano tuttavia disponibili dati riguardo la possibile associazione tra sindrome metabolica in quanto tale e la nefrolitiasi. Due diversi studi trasversali pubblicati nel corso dell'anno 2008 hanno dimostrato l'esistenza di questa associazione (9, 10). In entrambi i casi la diagnosi di sindrome metabolica è stata formulata secondo i criteri dell'American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (2). In pratica, sono stati considerati affetti da sindrome metabolica tutti i soggetti che presentavano la coesistenza di almeno tre dei seguenti criteri: 1) circonferenza addominale ≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne; 2) livelli sierici di trigliceridi >150 mg/dL (>1.7 mmol/L) o terapia in atto per ipertrigliceridemia; 3) livelli sierici di HDL-colesterolo <40 mg/dL (<1.03 mmol/L) negli uomini e <50 mg/dL (<1.3 mmol/L) nelle donne o terapia in atto per bassi livelli sierici di HDL-colesterolo; 4) pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica

≥85 mmHg o terapia in atto per ipertensione; 5) livelli sierici di glucosio ≥100 mg/dL (≥5.6 mmol/L) a digiuno o terapia in atto per diabete mellito.

Nel primo studio, West et al riportano una prevalenza dell'anamnesi personale positiva per nefrolitiasi del 4.7% tra 14.870 soggetti di età superiore ai 20 anni partecipanti al progetto Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (9). Nella popolazione in esame, la prevalenza dell'anamnesi personale positiva per nefrolitiasi aumenta progressivamente con l'aumentare del numero di elementi costitutivi la sindrome metabolica presenti in ogni singolo individuo, passando dal 3% nei soggetti senza nessun marcatore di sindrome metabolica al 7.5% nei soggetti che ne presentano almeno tre fino ad arrivare al 9% nei soggetti portatori delle cinque componenti della sindrome metabolica (9). Gli autori dimostrano un incremento significativo del rischio di nefrolitiasi negli individui con almeno due marcatori della sindrome rispetto ai soggetti senza alcun elemento della sindrome metabolica. Tale rischio raddoppia quando gli elementi della sindrome metabolica presenti in un individuo sono almeno 4 (9).

Nello studio condotto dal nostro gruppo su una popolazione di 2132 soggetti caucasici ospedalizzati del Sud Italia, la presenza della nefrolitiasi è stata obiettivamente accertata tramite un'ecografia addomino-pelvica (10). Dallo studio emerge che le variabili significativamente ed indipendentemente associate all'evidenza ecografica di nefrolitiasi nell'intera popolazione esaminata sono il sesso maschile, la sindrome metabolica e l'anamnesi patologica remota positiva per un precedente episodio di nefrolitiasi. L'analisi separata per sessi ha dimostrato che la sindrome metabolica è significativamente associata all'evidenza ecografica di nefrolitiasi in entrambi i sessi, mentre l'anamnesi positiva per un pregresso episodio di nefrolitiasi è un fattore associato all'evidenza ecografica di nefrolitiasi solo nei maschi. Quest'ultimo risultato fa pensare che nei soggetti di sesso femminile l'esordio della nefrolitiasi sia più tardivo (10). A questo proposito, è interessante segnalare che il profilo ormonale caratterizzante la menopausa predispone alla comparsa di entrambe le patologie (sindrome metabolica e nefrolitiasi) (11, 12).

I due studi esaminati definiscono un'associazione tra due condizioni ampiamente diffuse nei Paesi industrializzati con importanti ricadute nella pratica clinica e nella ricerca. Nell'immediato essi infatti permettono una migliore gestione clinica dei pazienti affetti da sindrome metabolica nei quali la presenza della nefrolitiasi andrebbe ricercata, anche in assenza di sintomatologia. In prospettiva, lo studio dei fattori di rischio metabolico legati alla produzione del calcolo renale nei soggetti affetti

da sindrome metabolica ed il loro confronto con quelli rilevati nei soggetti calcolotici non affetti da sindrome metabolica potrebbero mettere in evidenza un differente equilibrio tra fattori genetici ed ambientali nella patogenesi della nefrolitiasi nei due gruppi di pazienti.

Nefrolitiasi e disordini sistemici del metabolismo minerale: i disordini da perdita renale di fosfati

Studi epidemiologici condotti a partire dal 2001 hanno evidenziato come una percentuale significativa di pazienti con nefrolitiasi da sali di calcio presenti un disordine da perdita renale di fosfati. Questo è clinicamente caratterizzato dalla diminuzione dei livelli sierici di fosfati e del loro riassorbimento tubulare, in presenza di normali livelli sierici di paratormone e $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (13). Una perdita renale di fosfati con le medesime caratteristiche si riscontra in una percentuale significativa di soggetti con osteoporosi idiopatica e caratterizza alcuni gravi e rari disordini da perdita renale di fosfati, come l'osteomalacia oncogenica, il rachitismo ipofosforemico X-linked (OMIM 307800) ed il rachitismo ipofosforemico autosomico dominante (OMIM 193100) (14). Nel 2002, Priè et al hanno identificato un'alterazione strutturale del co-trasportatore di membrana sodio-fosfato tipo IIa (NaPi-IIa), che regola il riassorbimento tubulare dei fosfati presenti nel filtrato glomerulare, in un paziente calcolotico con perdita renale di fosfati e in un soggetto con osteoporosi idiopatica associata a perdita renale di fosfati (15). Evidenze sperimentali più recenti hanno identificato nel fibroblast growth factor 23 (FGF23; OMIM 605380), un fattore di crescita per i fibroblasti di 251 aminoacidi codificato da un gene del cromosoma 12 (12p13.3), un nuovo ormone in grado di regolare l'omeostasi dei fosfati agendo sulla biosintesi renale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e sull'espressione cellulare di NaPi-IIa (16). Sulla scia di questi dati sperimentali, il nostro gruppo di ricerca aveva dimostrato nel 2006 che i soggetti con nefrolitiasi recidivante, perdita renale di fosfati e anamnesi personale muta per disordini scheletrici nell'infanzia presentano livelli sierici medi di FGF23 doppi rispetto a quelli rilevati nei soggetti calcolotici senza perdita renale di fosfati e nei soggetti sani (17).

Nel corso del biennio in esame, il gruppo di studio di Priè e Friedlander ha identificato in alcuni pazienti calcolotici e/o osteoporotici con perdita renale di fosfati e normali livelli sierici di FGF23 una mutazione strutturale del Sodium-Hydrogen Exchanger Regulatory Factor 1 (NHERF-1), una proteina intracellulare che funge da messaggero del segnale scaturito dall'attivazione da par-



te del paratormone del suo recettore di membrana. Con un meccanismo molecolare ancora non perfettamente noto, la mutazione strutturale di NHRF-1 determina una ridotta espressione cellulare del cotrasportatore di membrana NaPi-IIa (18). Sulla scia di queste evidenze sperimentali, Levi e Bruesegem hanno proposto un modello di calcolosi renale associata a perdita renale di fosfati nel quale le alterazioni strutturali dei co-trasportatori di membrana sodio/fosfato (NaPi-IIa ed NaPi-IIc) e/o delle molecole che ne regolarono l'espressione cellulare (NHRF-1 e simili) causano una perdita renale di fosfati. L'ipofosforemia conseguente determina, come meccanismo di compenso, aumentati livelli sierici di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ che stimolano l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo e determinano un'aumentata escrezione renale di calcio (ipercalciuria) (19). Restano tuttavia diversi aspetti ancora da chiarire: ad esempio, nei pazienti con perdita renale di fosfati i livelli medi di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ non sono differenti da quelli dei soggetti di controllo sani e da quelli dei calcolotici senza perdita renale

di fosfati (17,18). Considerate le proprietà biologiche dell'FGF23, occorre inoltre stabilire se i riscontrati livelli "normali" di FGF23 nei pazienti con perdita renale di fosfati non siano in realtà da considerarsi "inappropriatamente normali", visto che in condizioni di perdita renale di fosfati non causata da iperproduzione di FGF23 i livelli sierici di quest'ultimo sono indeterminabili (20, 21).

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, Italy
strazzul@unina.it

Bibliografia

1. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777-822.
2. 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.
3. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1645-52.
4. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 455-62.
5. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005; 68: 1230-5.
6. Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: an independent clinical association in a population-based study. *BMJ* 1990; 300: 1234-6.
7. Taylor EN, Mount DB, Forman JP, Curhan GC. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 780-9.
8. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 86-90.
9. 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.
10. 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: 900-6.
11. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
12. Kato Y, Yamaguchi S, Kakizaki H, Yachiku S. Influence of estrus status on urinary chemical parameters related to urolithiasis. *Urol Res* 2005; 33: 476-80.
13. Prié D, Ravery V, Boccon-Gibod L, Friedlander G. Frequency of renal phosphate leak among patients with cal-

- cium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001; 60: 272-6.
14. Mossetti G, Rendina D, De Filippo G, Zampa G, Strazzullo P. Phosphatonins: novel insights and clinical perspectives. *G Ital Nefrol* 2009; 26: 171-80.
 15. Prié D, Huart V, Bakouh N, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002; 347: 983-91.
 16. Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism—unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 2007; 40: 1190-5.
 17. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, Cioffi M, Strazzullo P. Fibroblast growth factor 23 is increased in calcium nephrolithiasis with hypophosphatemia and renal phosphate leak. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 959-63.
 18. Karim Z, Gérard B, Bakouh N, et al. NHERF1 mutations and responsiveness of renal parathyroid hormone. *N Engl J Med* 2008; 359: 1128-35.
 19. Levi M, Bruesegem S. Renal phosphate-transporter regulatory proteins and nephrolithiasis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1171-3.
 20. Rendina D, De Filippo G, Strazzullo P. NHERF1 mutations and responsiveness of renal parathyroid hormone. *N Engl J Med* 2008; 359: 2616-7.
 21. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone* 2008; 42: 1235-9.
-